

Wertigkeit des C-reaktiven Proteins als zusätzlicher
diagnostischer Parameter bei der Auswertung der
dynamischen MR-Mammographie:
eine klinisch-histopathologisch-radiologische Korrelation

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Madlen Baumann

geboren am 30.07.1984 in Zwickau

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

Tag der öffentlichen Verteidigung:.....

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Atypische duktale Hyperplasie
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DTPA	Diethyltriaminpentaessigsäure
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
HRT	Hormonersatztherapie (hormon replacement therapy)
IDIR	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
KM	Kontrastmittel
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
M.	Musculus
MRM	Magnetresonanz-Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI	region of interest
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Diagnostik	5
2.3 C-reaktives Protein	10
3. Ziel der Arbeit und Fragestellung	13
4. Material und Methode	14
4.1 Patientengut	14
4.2 Untersuchungstechnik der MR-Mammographie	15
4.3 Auswertung der MR-Mammographie	17
4.4 Operation und histologische Aufarbeitung	20
4.5 CRP-Bestimmung	22
4.6 Statistische Auswertung	23
5. Ergebnisse	24
5.1 Diagnostische Bewertung in der MR-Mammographie	24
5.2 Histologische Ergebnisse	25
5.3 CRP und MR-mammographische Veränderungen der Mass lesions	27
5.3.1 CRP und Herdkonfiguration	27
5.3.2 CRP und Begrenzung des Herdes	29
5.3.3 CRP und Herdnekrose	29
5.3.4 CRP und Hook-Sign herdförmiger Veränderungen	30
5.3.6 CRP und Signalgebung der Herde im nativen T1-Bild	30
5.3.7 CRP und Signalgebung der Herde im T2-Bild	31
5.3.8 CRP und morphologisches Enhancement der Herde	31
5.3.9 CRP und initiales dynamisches Enhancement der Herde	32
5.3.10 CRP und postinitiales dynamisches Enhancement der Herde	34
5.4 CRP und MR-mammographische Veränderungen bei Non-mass lesions	35
5.4.1 CRP und Verteilung der Non-mass lesions	35
5.4.2 CRP und Signalgebung der Non-mass lesions in T2	36
5.4.3 CRP und morphologisches Enhancement der Non-mass lesions	36
5.4.4 CRP und initiales dynamisches Enhancement	37
5.4.5 CRP und postinitiales dynamisches Enhancement	38

5.5 CRP und Veränderungen des umliegenden Mammagewebes in der MR-Mammographie	39
5.5.1 CRP und Gefäßnachweis	39
5.5.2 CRP und ipsilaterales Ödem	40
5.6 CRP und histologische Korrelation	41
5.6.1 CRP und Malignität	41
5.6.2 CRP und begleitende DCIS-/LCIS-Komponente	41
5.6.3 CRP und Invasivität	42
5.6.4 CRP und Grading	42
5.6.5 CRP und Malignität einer Non-mass Läsion	43
5.7 Einzelfallbetrachtungen, CRP und Anamnese	44
5.7.1 Großzelliges B-Zell-Lymphom	44
5.7.2 Patientinnen mit aktuellem Verdacht auf Mastitis	46
5.7.3 Patientinnen mit chronisch entzündlicher oder immunsystemischer Grunderkrankung	49
6. Diskussion	52
6.1 Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei der Differenzierung maligner und benigner Läsionen	52
6.1.1 Herdförmige Veränderungen	52
6.1.2 Non-Mass Läsionen	57
6.1.3 Veränderungen des umliegenden Gewebes	59
6.2 Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei der bildmorphologischen Dignitätseinschätzung einer Läsion	61
7. Schlussfolgerung	64
8. Literatur- und Quellenverzeichnis	65
9. Anhang	76
9.1 Danksagung	76
9.2 Lebenslauf	77
9.3 Ehrenwörtliche Erklärung	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4.1	Untersuchungsparameter für das Siemens Symphony und das Sonata System 17
Tabelle 4.2	Übersicht über die verwendeten MRT-Kriterien 18
Tabelle 4.3	Einteilung benigner Befunde 21
Tabelle 4.4	Einteilung maligner Befunde 22
Tabelle 5.1	Herdkonfiguration: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 27
Tabelle 5.2	Herdberandung: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 29
Tabelle 5.3	Nekrose: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 29
Tabelle 5.4	Hook-Sign: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 30
Tabelle 5.5	Signal der Herde im nativen T1-Bild: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 30
Tabelle 5.6	Signal der Herde im T2-Bild: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 31
Tabelle 5.7	Enhancement der Herde: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 31
Tabelle 5.8	Visueller initialer Kontrastmittelanstieg der Herde: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 32
Tabelle 5.9	Visuelles postinitiales Kontrastmittelverhalten der Herde: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 34
Tabelle 5.10	Übersicht über die Signifikanz einzelner MRT-Kriterien für Herde 35
Tabelle 5.11	Verteilungsmuster der Non-mass lesion 35
Tabelle 5.12	Signalgebung der Non-mass lesions im T2-Bild: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 36
Tabelle 5.13	Enhancement der Non-mass lesions: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 36
Tabelle 5.14	Visueller initialer Kontrastmittelanstieg der Non-mass lesions: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 37
Tabelle 5.15	Visuelles postinitiales Kontrastmittelverhalten der Non-mass lesions: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 38
Tabelle 5.16	Übersicht über die Signifikanzen einzelner MRT-Kriterien für Non-mass lesions 38
Tabelle 5.17	Gefäßnachweis: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert 39

Tabelle 5.18	Zuführendes Gefäß: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert	39
Tabelle 5.19	Ipsilaterales Ödem: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert	40
Tabelle 5.20	Übersicht über die Signifikanz einzelner MRT-Kriterien der betroffenen ipsilateralen Mamma	40
Tabelle 5.21	Malignität: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert	41
Tabelle 5.22	DCIS- oder LCIS- Komponente bei invasiven Karzinomen der Mamma: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert	41
Tabelle 5.23	Invasivität: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert	42
Tabelle 5.24	Grading: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert	43
Tabelle 5.25	Malignität bei Non-Mass Läsionen: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert	43
Tabelle 5.26	Übersicht über die Signifikanz der unterschiedlichen histologischen Kriterien	44
Tabelle 5.27	Übersicht über die Patientinnen mit positiver Anamnese bezüglich Entzündung	47
Tabelle 5.28	Übersicht über die MRT-Merkmale der Non-Mass Läsion bei Patientin 4 mit positiver Anamnese bezüglich Entzündung	47
Tabelle 5.29	MRT-Merkmale der Herdläsionen bei Patientinnen mit chronischer Erkrankung	50
Tabelle 5.30	MRT-Merkmale der Non-Mass Läsion der Patientin mit aktiver Sklerodermie	50

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abb. 2.1	Anteil des Brustkrebses an allen Krebsneuerkrankungen von Frauen nach Altersgruppen 1999 bis 2001	3
Abb. 2.2	Struktur des C-reaktiven Proteins	10
Abb. 4.1	Schema zur initialen und postinitialen Signalintensität	20
Abb. 5.1	Übersicht über die Verteilung der beschriebenen Läsionen	24
Abb. 5.2	Kreisdiagramm über die prozentuale Verteilung der histologischen Entitäten	26
Abb. 5.3	Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Frauen	26
Abb. 5.4	Beispiel eines irregulär konfigurierten Herdes	28
Abb. 5.5	Beispiel für ein Wash-In	33
Abb. 5.6	Patientin mit großzelligem B-Zell-Lymphom	45
Abb. 5.7	Rechte Mamma der 2. Patientin mit klinischen Verdacht auf Mastitis und histologisch inflammatorischen, invasiv-duktales Karzinom mit Nekrosen und lymphoplasmazellulären Infiltraten	48
Abb. 5.8	Rechte Mamma der 3. Patientin mit klinischen Verdacht auf Mastitis und histologisch inflammatorischen, invasiv-duktales Karzinom	48
Abb. 5.9	ausgewählte Bilder des MRT-Befundes der Patientin mit HIV und Fibroadenom	51

1. Zusammenfassung

Die MR-Mammographie stellt derzeit die sensitivste Methode in der Diagnostik von Brusterkrankungen dar, die Spezifität ist in Abhängigkeit von Erfahrung und Auswertungsprinzipien ebenfalls mittlerweile über 95%. Richtig eingesetzt ist sie ein wichtiges Verfahren in der Brustkrebsdiagnostik. Eine wichtige Differenzialdiagnose bei Anreicherungen ist die Unterscheidung zwischen malignen und entzündlichen Veränderungen. Ziel dieser Arbeit war es die Bedeutung des C-reaktiven-Proteins als möglichen additiven Marker bei der Beurteilung von MR-Mammographien zu überprüfen. Eine Erhöhung des C-reaktiven Protein in Abhängigkeit von bestimmt Anreicherungskriterien könnte eine weitere diagnostische Differenzierung zwischen malignen und mastitischen Befunden ermöglichen. Außerdem sollte an der CRP-Werterhöhung der Einfluss auf die Häufung malignitätsspezifischer Zeichen in der MR-Mammographie bei möglicher Entzündung untersucht werden.

Im Zeitraum vom 03.01.2005 bis 16.10.2006 fanden am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena 1211 Untersuchungen im Rahmen der Routinediagnostik statt. Die Untersuchungen erfolgten an zwei 1,5 Tesla Geräten der Marke Siemens. Neben einer T1 und T2 gewichteten Sequenz wurde eine dynamische Messung nach Gabe von 0,1 mmol/kg Gadolinium-DTPA durchgeführt. Es wurden nur Patientinnen berücksichtigt, bei denen sowohl eine histologische Sicherung als auch ein zeitnaher CRP-Wert vorlag. Weiterhin wurden, um eine bessere Korrelation zu ermöglichen, Patientinnen ausgeschlossen, die sich nicht in Behandlung der Uniklinik Jena befanden. Die 167 in die Studie eingeschlossenen Frauen wurden retrospektiv ohne Kenntnis des histologischen Befundes und des weiteren Procedere erneut evaluiert. Dabei fanden sich 141 Herdläsionen, von denen 46 eine zusätzliche flächige Anreicherung zeigten. In 24 Fällen handelte es sich um alleinige flächige Anreicherungen (Non-Mass Läsionen).

Die histologische Sicherung ergab 56 benigne und 111 maligne Befunde. Die Patientinnen wurden entsprechend ihres CRP-Wertes in zwei Gruppen geteilt. 22 wiesen einen erhöhten CRP-Wert auf, bei 145 Patientinnen war er normwertig. Für die statistische Auswertung wurde der Exakte Test nach Fischer verwendet. Zur Bestimmung des Risikos für das Auftreten bestimmter Dignitäten oder Tumormerkmale wurde die binär logistische Regression genutzt.

Die verschiedenen bildmorphologischen sowie dynamischen Zeichen und Beurteilungskriterien in der MR-Mammographie wurden einzeln analysiert (Konfiguration der Läsion, Begrenzung, Herdnekrose, Hook-Sign, Signalintensität im T1- und T2-Bild, morphologisches Enhancement, initiales und postinitiales dynamisches Enhancement, Vorhandensein eines zuführenden Gefäßes oder ipsilateralen Ödems). Dabei wurde zwischen Herd und Non-Mass Läsion differenziert. 36,1% der Herde von Patientinnen mit einem normwertigen CRP stellten sich irregulär dar, während es in der Gruppe mit erhöhten CRP-Werten 63,2% der Herde waren. Irregulär konfigurierte Herdveränderungen kamen in der Gruppe der Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten ($p=0,041$) signifikant häufiger vor. Weitere signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen konnten für das initiale dynamische Enhancement von Herden ($p=0,011$) und das Merkmal des zuführenden Gefäßes ($p=0,021$) nachgewiesen werden. Für das postinitiale dynamische Enhancement bei Herden ($p=0,059$) und das Hook-Sign ($p=0,073$) konnte eine Tendenz zum vermehrten Auftreten dieser Merkmale bei Patientinnen mit einem erhöhten CRP-Wert beschrieben werden, die jedoch nicht signifikant war. Somit konnte zum Teil eine Häufung von teils sehr spezifischen MRT-Kriterien, die auf Malignität hinweisen, in der Gruppe der Frauen mit erhöhten CRP-Werten festgestellt werden.

Bezüglich der Histologie ergab sich in der Verteilung kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patientinnen mit erhöhten und der mit unauffälligen CRP-Werten. Weder Malignität ($p=1,0$) noch darunter invasives Geschehen (Carcinoma in situ versus invasive Malignome, $p=0,623$) traten bei erhöhten CRP-Werten häufiger auf.

Des Weiteren wurden Patientinnen mit auffälliger Anamnese hinsichtlich Mastitis (vier) betrachtet. Alle vier Patientinnen mit klinischem Verdacht auf eine Mastitis wurden richtig befundet. Im Fall der lymphoplasmazellulären Mastitis und des inflammatorischen Karzinoms mit lymphoplasmazellulären Infiltraten war der CRP-Wert jeweils erhöht.

Weiterhin wurden fünf Patientinnen mit chronisch entzündlichem oder immunsystemischem Grundleiden betrachtet. In diesen fünf Fällen ergab die MR-Mammographie kein falsch-negatives Resultat. Eine HIV-Patientin mit normalem CRP-Wert aber bildmorphologisch hochsuspektem Herdbefund wurde falsch-positiv als BI-RADS V befundet; die anderen vier Fälle wurden richtig eingeschätzt. Bei diesen fünf Patientinnen mit einer systemischen Erkrankung in der Anamnese lag der CRP-Wert im Normbereich.

Somit zeigt sich nur eine geringe Bedeutung des C-reaktiven-Proteins als additiver Marker der MR-Mammographie, so dass eine routinemäßige Bestimmung nicht angestrebt werden sollte.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Brustkrebs stellt ein zunehmendes gesundheitspolitisches Problem dar. Jährlich erkranken laut Robert-Koch-Institut (RKI) über 55.100 Frauen in Deutschland an Brustkrebs. Mit 26,8% hat Brustkrebs den größten Anteil an bösartigen Neubildungen bei Frauen. Die Inzidenz ist seit 1970 stetig steigend. Dabei sind 42% der betroffenen Frauen unter 60 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und damit sieben Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für andere Krebserkrankungen. Die Daten der altersspezifischen Brustkrebsinzidenz aus dem Jahr 2002 zeigen, dass die Inzidenz ab einem Alter von 45 Jahren stark ansteigt, auf durchschnittlich 219,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr. Bei den unter 45-Jährigen beträgt die Inzidenz 27 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Im Jahr 2002 verstarben in Deutschland 17.780 Frauen an Brustkrebs. Damit nahm 2002 der Brustkrebs mit 17,8% den größten Wert unter den krebsbedingten Todesursachen bei Frauen ein. Bei Frauen zwischen dem 35. und 54. Lebensjahr ist Brustkrebs die häufigste Todesursache (Parkin et al. 1984, Bässler 1997). Die relative 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt durchschnittlich 79%.

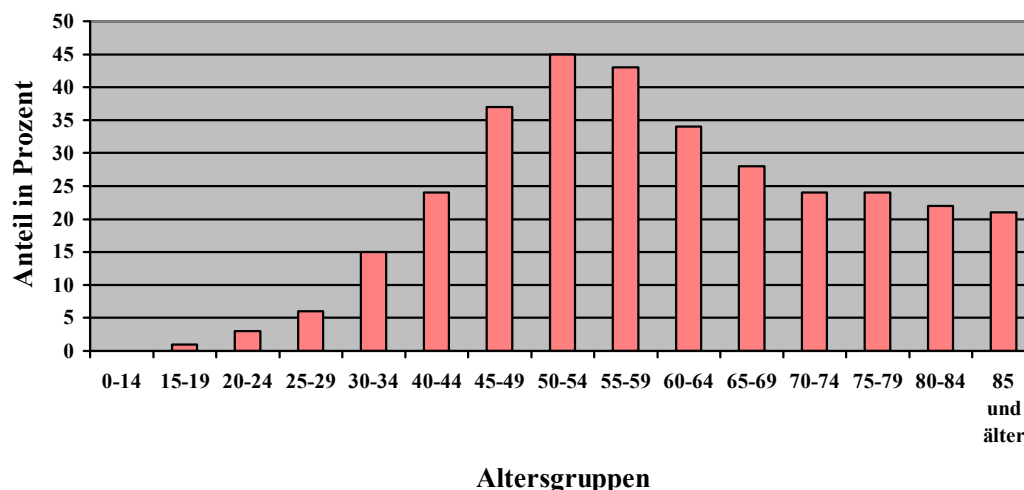


Abb. 2.1: Anteil des Brustkrebses an allen Krebsneuerkrankungen von Frauen nach Alter. Nach Daten des RKI aus Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen und Thüringen aus den Jahren 1999 bis 2001.

Für die Entstehung eines Mammakarzinoms existiert eine Vielzahl von Risikofaktoren. Höheres Alter gilt als einer der Hauptrisikofaktoren. Eine familiäre Prädisposition kann häufig beobachtet werden. Frauen, in deren Verwandtschaft ersten Grades Brustkrebs aufgetreten ist, haben ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko im Vergleich zu solchen ohne familiäre Belastung (Zylstra 1999). Studien zeigten, dass Brustkrebs zu 5 bis 10% mit den Genmutationen BRCA1 auf Chromosom 17 oder BRCA2 auf Chromosom 13 assoziiert ist, welche sich im histopathologischen Erscheinungsbild des Tumors unterscheiden (Lakhani et al. 1998, Hall et al. 1990). Für die Trägerinnen eines dieser Gene liegt das Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken bei 80 bis 85% (Futreal et al. 1994, Miki et al. 1994, Ford et al. 1998, Tyczynski 2002). Zusammenhänge wurden auch für das Auftreten von Ovarial- und Endometriumkarzinomen bei Verwandten ersten Grades und dem eigenen Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, nachgewiesen. Eintreten der Menarche vor dem 12. Lebensjahr, Kinderlosigkeit, erste ausgetragene Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr und späte Menopause (nach dem 53. Lebensjahr) zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren. Laut einigen Studien kann eine Hormonersatztherapie (HRT) und Kontrazeptivaeinnahme ebenfalls steigend auf das Brustkrebsrisiko wirken (Grimes und Lobo 2002). Es konnte ein erhöhtes Risiko für Frauen ab einem Alter von 35 und gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva festgestellt werden (Kaaks et al. 2005). Von einer Risikosteigerung wird auch im Zusammenhang mit Übergewicht, Bewegungsmangel und Alkoholkonsum ausgegangen (Bässler 1997). Bestrahlung des Brustgewebes vor allem im Kindesalter ist ebenfalls mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert (Zylstra 1999). Vorherige maligne Erkrankungen der Brust aber auch die atypischen duktaalen Hyperplasien (ADH) können das Brustkrebsrisiko erhöhen (McDivitt et al. 1992).

Die Prognose des Mammakarzinoms hängt wesentlich vom Ausbreitungsstadium ab. Die TumorgroÙe hat prognostischen Wert und daher ist die prätherapeutische Feststellung der exakten TumorgroÙe entscheidend (Fornage et al. 1987). Mit zunehmender GröÙe sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit, unabhängig vom Lymphknotenstatus. Umgekehrt führt eine ausgedehnte Lymphknotenmetastasierung zu einer Prognoseverschlechterung bei gleicher TumorgroÙe. Somit stellt der axilläre Lymphknotenstatus zusammen mit der GröÙe des Karzinoms den wichtigsten Prognosefaktor dar (Bässler 1997). Andere Studien zeigten, dass 25% der Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen ein Lokalrezidiv erleiden und damit eine geringere Lebenserwartung haben (Sigurdsson et al. 1990). Von Bedeutung ist zudem das Vorhandensein von Fernmetastasen. Eine dafür wichtige Voraussetzung stellt die Neoangiogenese dar (Blood und Zetter 1990, Folkman 1990, Weidner et al. 1991, Weidner

1999). In der Studie von Weidner et al. 1992 zeigte sich, dass die Gefäßdichte als wichtiger unabhängiger prognostischer Indikator für die Überlebenszeit zu bewerten ist, vor allem bei Frauen mit negativem Lymphknotenstatus (Weidner et al. 1992).

Ebenfalls prognostischen Einfluss hat die Wachstumsgeschwindigkeit, welche die Tumorverdopplungszeit bestimmt. Bei schnell wachsenden Karzinomen liegt sie bei unter 150 Tagen und bei langsam wachsenden bei über 300, so dass ein Karzinom von einem Zentimeter Größe durchschnittlich seit 15 Jahren existiert (Fournier et al. 1976). Die unterschiedlichen Verdopplungszeiten korrelieren dabei mit dem unterschiedlichen Reifegrad und dem histologischen Tumortyp (Kühn et al. 1983). Prognosebestimmend ist weiterhin der Rezeptorstatus. Es sind vor allem ein hoher Progesteron-, Östrogen- und her2neu-Rezeptorstatus prognostisch günstig. Zwischen positivem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus und Differenzierungsgrad des Karzinoms besteht eine signifikante Korrelation. Hoch differenzierte G1 Karzinome sind zu 80 bis 90% für Östrogen und Progesteron rezeptorpositiv, mäßig differenzierte G2 Karzinome zu 75 bis 83% und schlecht differenzierte G3 Karzinome zu 50 bis 70% rezeptorpositiv (Reiner et al. 1988, Remmele und Schicketanz 1993). Für rezeptorpositive Karzinome beträgt die rezidivfreie Überlebenszeit 90%, für rezeptornegative 60% (Reiner et al. 1988).

Für die Prognose ist daher, wie bei anderen malignen Erkrankungen auch, eine frühzeitige Erkennung des Krebsleidens entscheidend, da kleinere Tumore ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen eine bessere Prognose besitzen.

2.2 Diagnostik

Klinische Untersuchung der Brust

Der Vorteil der klinischen Untersuchung ist durch die schnelle Umsetzung bei praktisch keinen Kosten gegeben (Fornage et al. 1987). Diese Art der Untersuchung ist überall und jederzeit durchführbar, auch durch die Patientin selbst. Es hat sich gezeigt, dass bei Abwesenheit eines flächendeckenden Screening ein Großteil der zur Diagnose gelangenden Tumoren durch die Frauen bei der Selbstpalpation entdeckt wurde (Zylstra 1999). Diese Methode ist vor allem zur Einschätzung von oberflächlichen Tumoren geeignet. Sie eignet sich jedoch nicht um Frühstadien zu erkennen. In einer früheren Studie zeigte sich, dass die Tumorgöße bei der Palpation signifikant überschätzt wird (Fornage et al. 1987). Bei der Inspektion lassen sich verdächtige Befunde, wie einseitige Mamillensekretion, Rötung,

Veränderungen der Brustwarze, Hauteinziehungen und einseitige Formveränderungen erkennen. Ellman et al. zeigten, dass die Selbstuntersuchung der Brust keine Reduktion der Mortalität bewirkt (Ellman et al. 1993).

Mammographie

Die Mammographie findet vor allem Einsatz bei der Abklärung symptomatischer Patientinnen. Sie erlaubt eine vergrößerte Sicht auf das Brustgewebe und eine gute Darstellung von Mikroverkalkungen. Pleomorphe, suspekt gruppierte Mikroverkalkungen stellen ein typisches Zeichen von in situ Karzinomen dar. Die Einschränkung der Röntgenmammographie besteht in der schlechten Abgrenzung des Tumors in dichtem Drüsengewebe (Fornage et al. 1987). Begrenzt ist die Aussagekraft der Mammographie zudem bei Narben durch vorangegangene operative Eingriffe und bei Brustimplantaten.

Generell ist die Sensitivität bei fettreichem Gewebe höher. Bei jüngeren Frauen mit einem hohen Parenchymanteil oder bei Frauen mit mastopathischem Parenchym ist sie reduziert. Eine hohe Sensitivität unabhängig von der Parenchymdichte hat die Mammographie beim Nachweis von Mikrokalk, der sich bei etwa 30 % der invasiven und 40 bis 80% der in situ Karzinome nachweisen lässt (Schwartz et al. 1988, Goedde et al. 1992).

Mammasonographie

Sie wird eingesetzt, um zwischen zystischen und soliden Herden zu differenzieren (Zylstra 1999, Haller et al. 2002). Die Mammasonographie hat sich vor allem bei dichtem Brustdrüsengewebe, wie es überwiegend bei jungen und prämenopausalen Patientinnen vorkommt, als überlegen gegenüber der Mammographie erwiesen (Fornage et al. 1987). Sie ist nicht geeignet Mikrokalzifizierungen zu erkennen und ist erschwert bei irregulärem mastopathischen sowie narbig verändertem Brustparenchym (Zylstra 1999). Die Sonographie ist außerdem mit einem vergleichsweise hohen zeitlichen Aufwand verbunden. Für die Früherkennung ist sie aufgrund der geringen Treffsicherheit und der relativ hohen Falsch-Positiv-Rate nicht geeignet. Wegen der fehlenden Strahlenbelastung kommt der Sonographie bei der Brustuntersuchung von Schwangeren ein besonderer Stellenwert zu (Haller et al. 2002).

Magnetresonanz-Mammographie

Das Prinzip der MR-Mammographie (MRM) basiert auf der „nuclear magnetic resonance“. Diese wurde in den 40er Jahren von Bloch und Purcell entdeckt (Bloch 1946, Purcell 1946).

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie beruht auf den Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Elektronenzahl. Im menschlichen Körper ist das vor allem das Wasserstoffproton. Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, den Kernspin. Dadurch wird ein eigener magnetischer Dipol induziert, der im menschlichen Körper ungeordnet vorliegt. Durch ein starkes äußeres Magnetfeld richten sich die Dipole entlang der Feldlinien aus und erzeugen so eine messbare Längsmagnetisierung. Als Präzession wird dabei die kreisende Bewegung des Atoms um die Längsachse des Magnetfeldes bezeichnet. Hochfrequenzimpulse führen zu einer Anregung der Protonen und damit zu einer Auslenkung der Längsmagnetisierung um einen bestimmten Winkel. Dadurch entsteht eine Quermagnetisierung. Nach der Anregung kehren die Protonen in die Längsausrichtung zurück und geben dabei die aufgenommene Energie in Form von magnetischen Impulsen ab. Dies wird als Relaxation bezeichnet. Diese besteht aus einer Längsrelaxation mit der Konstante T1 und einer Querrelaxation mit der Konstante T2. Da die Impulse sehr klein sind, folgen mehrere Hochfrequenzimpulse zwecks Averaging, also Mittelung der Signale zur Rauscheliminierung. Die Folge von Hochfrequenzimpulsen wird als Sequenz bezeichnet. Die Zeit zwischen den Impulsen ist die Repetitionszeit und zwischen Anregung und Signalaufnahme die Echozeit. Die Ortskodierung erfolgt durch Überlagerung mit anderen Magnetfeldern, den Gradientenfeldern. Ein Empfänger nimmt das von den Protonen nach der Anregung emittierte Signal auf und leitet es zur Bildrekonstruktion an das Rechnersystem weiter.

Dieses Verfahren ist seit den 80er Jahren in der Medizin etabliert. Mansfield führte Ende der 70er Jahre erste in vitro Studien mit Brustgewebe durch (Mansfield et al. 1979). Schließlich wurden spezielle Mamma-Oberflächenspulen entwickelt (Kaiser 1985, Stelling et al. 1985, Wolfman et al. 1985). Wegen der schlechten Ergebnisse durch verstärkte Atmungsartefakte bei Untersuchung in Rückenlage, ging man zur Untersuchung in Bauchlage über. Die MR-Mammographie erlaubte zu dieser Zeit noch keine eindeutige Differenzierung kleiner Herde. Die Malignitätskriterien bezogen sich auf die Morphologie. Dabei galten vor allem irreguläre Strukturen und Infiltrationszeichen als suspekt (Kaiser 1985, Kaiser und Zeitler 1986a, Kaiser und Zeitler 1986b). Einen großen Fortschritt brachte die Entwicklung des Kontrastmittels Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA), das die Durchführung kontrastmittelgestützter Untersuchungen erlaubte (Heywang et al. 1986). Es zeigte sich eine Anreicherung des Kontrastmittels in Karzinomen. Durch die Einführung der schnellen Gradienten-Echosequenz konnten repetitive Messungen gleicher Schichten vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt werden (Kaiser 1987). Dies ermöglichte die Beurteilung von

dynamischen Kriterien und dadurch eine bessere Unterscheidung maligner und benigner Läsionen. Durch die Entwicklung einer Doppelspule wurde die zeitgleiche Messung beider Mammæ möglich (Kaiser und Kess 1989). Seither gibt es vor allem auf dem Gebiet der dynamischen MR-Mammographie eine stetige Weiterentwicklung.

Die Sensitivität der MR-Mammographie rangiert je nach Studie zwischen 82% (Fobben et al. 1995, Hulka et al. 1995) und 100% (Boetes et al. 1995, Stomper et al. 1995) für invasive Läsionen und zwischen 65% (Stomper et al. 1995) und 94% (Gilles et al. 1995) bei Carcinoma in situ, wobei die Mehrheit der Studien eine Sensitivität von über 94% für alle malignen Läsionen nachweisen konnte (Kaiser und Kess 1989, Fischer et al. 1993, Harms et al. 1993, Bone et al. 1996, Heywang-Köbrunner et al. 1997, Orel und Schnall 2001). In der Studie von Wurdinger et al. konnte eine Sensitivität von 95,7% für maligne Läsionen (97,4% für invasive Karzinome, 87,8% für Carcinoma in situ) und eine Gesamtsensitivität von 88,5% nachgewiesen werden (Wurdinger et al. 2001). Mögliche Gründe für die durchschnittlich etwas geringere Gesamtsensitivität sah man in der fehlenden Detektion maligner Herde mit später oder fehlender Kontrastmittelanreicherung. Andere mögliche Gründe für falsch-negative Befunde waren Bewegungsartefakte (Wurdinger et al. 2001). Die Limitationen der MR-Mammographie werden in der mäßigen Spezifität und der vergleichsweise hohen Sensitivität und der damit verbundenen erhöhten Rate an falsch-positiven Befunden gesehen. Die Spezifität ist limitiert (Viehweg et al. 2006). In der Studie von Wurdinger et al. wurde eine Gesamtspezifität von 68,5% erzielt (Wurdinger et al. 2001). Es ist essentiell, dass die MRT-Befunde immer in Bezug zur Anamnese und den klinischen Befunden interpretiert werden (Heywang-Köbrunner 2003, Kuhl 2007b). Es ist wichtig, beim Einsatz der MR-Mammographie die speziellen Indikationen und Voraussetzungen zu beachten und zu optimieren, um falsch-positive sowie falsch-negative Diagnosen zu vermeiden (Heywang-Köbrunner et al. 1997, Heywang-Köbrunner 2003).

Für die MRM ergeben sich folgende Hauptindikationen:

- Nachweis bzw. Ausschluss von Multizentrität, die bei 15 bis 30% der invasiven Karzinome zu erwarten ist (Harms et al. 1993, Boetes et al. 1995, Orel et al. 1995, Mumtaz et al. 1997, Krämer et al. 1998),
- Präoperativ exakte Bestimmung der Tumorausdehnung,
- Entdeckung von kontralateralem Brustkrebs und Lokalrezidiven (Lehman et al. 2007),
- Nachweis oder Ausschluss von Karzinomherden in vernarbtem Brustdrüsengewebe aufgrund vorheriger operativer Eingriffe,

- Bei Trägerinnen von Silikonimplantaten zur besseren Beurteilung des angrenzenden Gewebes und Überprüfung der Unversehrtheit des Implantats (Heywang-Köbrunner 2003),
- Monitoring vor, während und nach neoadjuvanter Chemotherapie (Kuhl 2007b),
- Primärtumorsuche bei Vorhandensein von Metastasen unklaren Ursprungs,
- Bei Hochrisikopatientinnen mit dichtem Drüsengewebe, wobei bei 2 bis 3% der Patientinnen Mammakarzinome zusätzlich zur konventionellen Bildgebung entdeckt werden konnten (Kuhl et al. 2000, Stoutjesdijk et al. 2001, Kriege et al. 2004),
- Bei neu aufgetretener Mamillenretraktion unklarer Ursache,
- Bei pathologischer Sekretion.

Die Aussagekraft der MR-Mammographie wird vom Hormonspiegel beeinflusst, denn während der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus finden sich höhere Signalanreicherungen in gesundem Parenchym (Müller-Schimpfle et al. 1997). Andere Autoren beschrieben außerdem Volumenänderungen der Brust oder Änderungen der Gewebekomponenten, wie Wassergehalt und das Verhältnis von Fettgewebe zu Brustparenchym, während des Zyklus (Hussain et al. 1999, Reichenbach et al. 1999). Deshalb sollte die Untersuchung zwischen dem 7. und 17. Zyklustag erfolgen (Heywang-Köbrunner 2003).

Die Hormonersatztherapie führt zur Erhöhung der Dichte der Brust (Spicer et al. 1994). Daher sollte bei der MR-Mammographie die Hormonapplikation mindestens drei Monate vor der Untersuchung abgesetzt werden, um unspezifische Anreicherungen und falsch-positive Bewertungen zu vermeiden (Kuhl et al. 1997, Reichenbach et al. 1999).

Ebenfalls Einfluss auf die MR-Untersuchung haben stattgehabte Radiatio oder Operationen, da frische Narben Kontrastmittel anreichern können. Deshalb sollte ein zeitlicher Abstand von mindestens 6 Monaten nach der Operation bzw. 12 Monate nach Radiatio eingehalten werden (Heywang-Köbrunner 2003). Stanzbiopsien können vor allem durch Einblutungen und Metallabrieb zu Artefaktbildungen und dadurch zu einer Beeinträchtigung der Beurteilbarkeit führen.

Für die Zukunft sind vor allem eine Qualitätssicherung durch vermehrte Standardisierung sowohl von technischen Voraussetzungen als auch von Bewertungskriterien und eine weiterführende Integration der MRT-Untersuchung in die klinische Routine der bildgebenden Mammadiagnostik von Bedeutung (Kuhl 2007a, Kuhl 2007b). MR-Protokolle müssen einen Kompromiss aus den Anforderungen hoher zeitlicher und hoher räumlicher Auflösung finden (Kuhl 2007a).

2.3 C-reaktives Protein

Das Capsel-reaktive Protein (CRP) wurde erstmals 1930 von Tillet und Francis beschrieben und erhielt seinen Namen aufgrund seiner Reaktion mit Calciumionen und dem C-Polysaccharid der Pneumokokken (Tillet und Francis 1930).

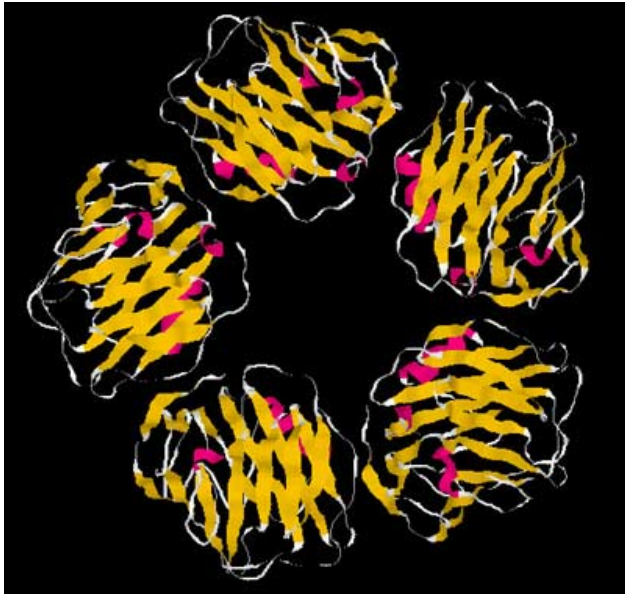


Abb.2.2: Struktur des CRP (http://focus.hms.harvard.edu/2002/Nov22_2002/pathology.html Stand 30.11.07).

Es gehört zu den Akute-Phase-Proteinen. Das CRP ist ein kohlenhydratfreies zyklisches Pentamer, das aus fünf nicht kovalent gebundenen, identischen 23,5 kD großen Untereinheiten besteht. Das CRP gehört damit zur Familie der Pentraxine, bei denen es sich um Calcium-bindende Proteine mit Immunabwehreigenschaften handelt. Die in der Leber stattfindende Synthese wird überwiegend durch Interleukin 6 induziert und hat für den Körper eine wichtige Bedeutung bei der Immunabwehr. Dies liegt an der Fähigkeit des CRP das Komplementsystem zu aktivieren und an Phosphocholine und Zellrezeptoren zu binden. Das CRP besitzt die Fähigkeit Bakterien zu opsonieren und so die Phagozytose zu induzieren. Die Aktivierung des Komplementsystems führt ebenfalls zu einer chemotaktischen Wirkung auf die Phagozyten. Weiterhin bindet das CRP an das Chromatin abgestorbener Zellen, das so der Phagozytose zugeführt wird (Whicher 2005).

Das CRP ist ein unspezifischer Entzündungsparameter, der als diagnostischer Marker oder Indikator für entzündliche und infektiöse Prozesse dient. Erhöhte CRP-Konzentrationen sind immer das Zeichen eines krankhaften Geschehens. Bei einer Entzündungsreaktion kann das

CRP bis auf den 100-fachen Wert ansteigen (Normbereich laborabhängig maximal bis 10 mg/l). Die Höhe hängt dabei vom Ausmaß und der Schwere der Gewebeschädigung ab. Die CRP-Konzentration steigt deutlich bei entzündlichen Reaktionen, wobei eine bakterielle Infektion den stärksten Stimulus darstellt und zu einem Anstieg bis auf 500 mg/l führen kann. Prinzipiell unterteilt man in eine mäßige Erhöhung auf 7,5 bis 50 mg/l und eine starke Erhöhung auf > 50 mg/l. Je nach Fragestellung wird zusätzlich zwischen einer starken (> 50 mg/l, < 100 mg/l) und sehr starken Erhöhung (> 100 mg/l) unterschieden. Zu einer mäßigen Erhöhung kommt es in der Regel bei leichten bis mäßigen bakteriellen Infektionen, viralen oder rheumatischen Erkrankungen und Malignomen. Zu einer starken Erhöhung führen schwere bakterielle Infektionen oder Entzündungen (Pneumonie, Meningitis, Appendizitis, Pankreatitis, Sepsis) und gelegentlich klinisch auffällige Malignome (Whicher 2005).

Die CRP-Konzentration ist ein zeitnaher, rasch ansprechender Parameter. Der Anstieg erfolgt mit einer Latenz von circa sechs bis acht Stunden. Bei einer Verlaufsbeobachtung ist von einer Verzögerung von ungefähr 24 Stunden auszugehen. Die biologische Halbwertszeit des C-reaktiven Proteins beträgt 19 Stunden. Ein normaler CRP-Wert schließt eine schwere bakterielle Infektion weitgehend aus, nicht jedoch leichte lokalisierte Entzündungen oder zum Beispiel den systemischen Lupus erythematodes. Für eine diagnostische Aussage sollte die Beurteilung der CRP-Werte immer im Vergleich zu Anamnese und klinischen Befunden erfolgen (Whicher 2005).

Der Vorteil der Bestimmung des CRP-Wertes in Bezug auf andere Untersuchungen der Akute-Phase-Reaktion ist eine schnellere laborchemische Analyse, beispielsweise im Vergleich zu einer Blutkultur, sowie eine hohe Sensitivität und hohe Spezifität für Entzündungsprozesse (Whicher 2005).

Indikationen für eine CRP-Bestimmung sind (Whicher 2005):

- Erkennung systemischer Entzündungen,
- Verdacht auf Appendizitis, Cholezystitis, Pneumonie, Zystitis, Divertikulitis,
- Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Infekten, da virale Infekte zu keinem oder einem nur geringen Anstieg führen,
- Verlaufskontrolle von bakteriellen Erkrankungen bzw. einer antibiotischen oder antiinflammatorischen Therapie
- Verdacht auf Fruchtwasserinfektion bei vorzeitigem Blasensprung,
- Kontrolle von infektionsgefährdeten Patienten (Neonatologie, Intensivmedizin),

- Unterscheidung zwischen aktiven und chronischen Geschehen, wobei akute Erkrankungen zu einer stärkeren Erhöhung der CRP-Konzentration führen,
- Überwachung eines Patienten nach einem chirurgischen Eingriff und Nachweis postoperativer Komplikationen,
- Einschätzung der Aktivität und Überwachung des Therapieerfolges bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

Post operationem kommt es in der Regel zu einem CRP-Konzentrationsanstieg innerhalb von circa sechs Stunden, der nach 48 Stunden seinen Maximalwert erreicht und innerhalb der nächsten sieben bis zehn Tage wieder bis in den Referenzbereich abfällt (Colley et al. 1983). Bei der Beurteilung von Verlaufskontrollen ist ein Abfall um 25% als eine deutliche Besserung zu werten. Bei chronischen Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen kommt es meist zu keiner oder nur zu einer geringen CRP-Erhöhung, die nicht mit der Krankheitsaktivität oder dem Schweregrad korreliert.

Bei Malignomen, wie dem Nierenzellkarzinom, dem multiplen Myelom, dem Morbus Hodgkin und anderen lymphatischen Malignomen, kann es durch die Freisetzung von Zytokinen aus dem Tumor aus eingewanderten Makrophagen oder einer vorliegenden Tumornekrose zu einer Stimulation der CRP-Synthese kommen. Erhöhte oder ansteigende CRP-Werte weisen hierbei auf eine schlechtere Prognose und häufig auf Metastasen hin (Weinstein et al. 1984). Bei malignen lymphatischen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Plasmozytom und dem Morbus Hodgkin wird bei knapp einem Drittel der Fälle ein Anstieg des CRP über den oberen Referenzbereich beobachtet. Beim Morbus Hodgkin können erhöhte CRP-Konzentrationen vorkommen, wobei die von Tienhaara beschriebene Korrelation des CRP-Wertes zur Prognose und Ausbreitung des lymphatischen Malignoms umstritten ist (Tienhaara et al. 1994).

3. Fragestellung

Es existieren bereits Untersuchungen zur Korrelation zwischen Mammakarzinom und CRP-Wertveränderungen (Hillyard et al. 1982, Robertson et al. 1991, Zhang et al. 2007). Zudem gibt es Arbeiten zu CRP und zu Kolonkarzinom, Bronchialkarzinom, Lymphom, Hauttumoren, Prostatakarzinom und Ovarialkarzinom (Helzlsouer et al. 2006, Siemes et al. 2006, Trichopoulos et al. 2006).

Eine systematische Darstellung des CRP-Wertes in der Differenzierung maligner und nicht-maligner Mammaveränderungen in der Diagnostik mittels MR-Mammographie existiert meines Wissens nach nicht. Daher soll in dieser Arbeit auf folgende Fragen eingegangen werden:

- Lässt sich eine erhöhte CRP-Konzentration bei bestimmten morphologischen und kinetischen MRT-Kriterien, die als malignomtypisch gelten, beobachten?
- Sind CRP-Erhöhungen häufiger assoziiert mit malignen als mit benignen Veränderungen? Kann das Heranziehen des CRP-Wertes eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Mammaläsionen ermöglichen?
- Ist es möglich, eine bildmorphologische Einschätzung zu nicht-invasivem und invasivem Charakter einer malignen Mammaläsion durch zusätzliche CRP-Wertbestimmung unter Kenntnis anamnestischer Daten zu untermauern?

4. Material und Methoden

4.1 Patientengut

Im Zeitraum vom 03.01.2005 bis zum 16.10.2006 wurden am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena 1211 Magnetresonanz-Mammographien (MRM) im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt, von denen 996 durch Überweisung der Universitätsfrauenklinik (UFK) zugeführt worden.

Aus dem Patientenpool wurden für diese Studie ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, bei denen eine histologische Sicherung der intramammären Veränderung als auch ein zeitnaher CRP-Wert vorlag. Um eine möglichst genaue Korrelation zwischen den beschriebenen Strukturen und den histopathologischen Befunden zu ermöglichen, wurden lediglich Frauen berücksichtigt, die sich in ambulanter und/oder stationärer Behandlung der Frauenklinik des Universitätsklinikums Jena befanden. Patientinnen, die auswärts versorgt wurden, blieben in dieser Studie unberücksichtigt. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Fälle, bei denen es aufgrund technischer Störungen oder von Klaustrophobie zum Untersuchungsabbruch kam. Patientinnen, bei denen die histologische Sicherung weniger als 14 Tage vor der MR-Untersuchung erfolgte, wurden, um Verfälschungen durch Artefaktbildungen und begleitende Erhöhung des CRP durch die Biopsie zu verringern, von der Studie ausgeschlossen. Die sichere räumliche Zuordnung der beschriebenen Läsion erfolgte mithilfe des Vergleiches der MR-Bilder mit dem Operationsbericht.

Das Blut zur Bestimmung des C-reaktiven-Proteins wurde mittels der für die Kontrastmittelgabe notwendigen Venenverweilkanüle gewonnen.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Kriterien wurden 167 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Die für die Studie retrospektiv evaluierten Patientinnen waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 20 und 78 Jahren alt. Der mittlere Alter betrug 55 Jahre. Bei den 167 einbezogenen Patientinnen traten 16mal bilaterale Veränderungen auf. Insgesamt wurden 200 Veränderungen histologisch verifiziert.

Im untersuchten Patientenpool bestand die Indikation für die Durchführung einer Magnetresonanz-Mammographie aufgrund eines präoperativen Stagings bei bioptisch gesichertem Malignom, einer Diskrepanz zwischen den Voruntersuchungen (Palpation, Röntgenmammographie, Ultraschall), eines malignomverdächtigen Befundes in der

mammasonographischen oder mammographischen Untersuchung, zur Rezidivdiagnostik, aufgrund einer Verlaufskontrolle unter einer Chemotherapie oder einer Vorsorgeuntersuchung bei familiärer Belastung.

Kontraindikationen für die MR-Mammographie bestanden in einer Kontrastmittelunverträglichkeit, einem Vorhandensein von ferromagnetischem Material im Körper, bei Klaustrophobie sowie extremer Adipositas.

Im Anschluss an die MR-Untersuchung erfolgte eine histologische Verifizierung.

4.2 Untersuchungstechnik der MR-Mammographie

In einem ausführlichen Gespräch vor der Untersuchung wurden die Patientinnen in der Anamnese über jetzige Beschwerden, frühere Erkrankungen (im Besonderen Mastitis und onkologische Erkrankungen), Voruntersuchungen und deren Ergebnisse, Eingriffe an den Mammæ, Chemotherapie, Radiatio, Hormontherapie, Schwangerschaften, Gesamtdauer der Stillzeit, Zyklustag und familiäre Belastung hinsichtlich onkologischer Erkrankungen befragt.

Im Anschluss an die Anamnese erfolgte die Aufklärung der Patientinnen über den Untersuchungsablauf, Risiken und Kontrastmittelnebenwirkungen. Danach wurde in der Ellenbeuge oder, wenn dies nicht möglich war, auf dem Handrücken der für die Kontrastmittelgabe notwendige intravenöse Zugang gelegt. Dieser wurde auf seine intravasale Lage hin überprüft. Nun wurde die Patientin in Bauchlage auf der Untersuchungsfläche des MR-Gerätes positioniert, so dass beide Brüste in die Mamma-Oberflächen-Doppelspule fielen. Dabei sollten die Mammæ möglichst wenig deformiert oder komprimiert werden.

Jede Patientin wurde darauf hingewiesen, dass für eine optimale Bildqualität absolute körperliche Ruhe Voraussetzung ist.

Die Untersuchungen erfolgten an zwei MR-Tomographen der Marke Siemens. Dabei handelt es sich um die Typen Symphony und Sonata. Beide haben eine Feldstärke von 1,5 Tesla. Die gesamte Untersuchung dauerte circa 20 bis 25 Minuten.

Durchführung der Messung:

1. Es erfolgte eine T1-gewichtete Spinecho/Fast-Field-Gradienten-Echo(FFE)-Übersichtssequenz (scout sequence). Diese diente zur Lageüberprüfung beider Mammæ und zur weiteren Sequenzplanung.
2. Anschließend erfolgte eine T1-gewichtete 2D/Gradientenecho-Sequenz in koronarer Schichtung. Dadurch wird zusätzlich eine gute Beurteilbarkeit des lateralen

Drüsengewebes, der Lymphknoten und der axillären Region gewährleistet. Außerdem lassen sich Inhomogenitäten und Artefaktbildungen beurteilen.

3. Es schloss sich die dynamische Studie in transversaler Ausrichtung an. Dazu erfolgte zunächst eine T1-gewichtete multislice 2D/FFE-präkontrast-Sequenz in transversaler Ausrichtung. Nachfolgend wurden 0,1 mmol Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure (Magnevist, Schering GmbH, Berlin) je Kilogramm Körpergewicht als Bolus intravenös injiziert. Unmittelbar danach wurde mit 20 ml bei capitalem Zugang, bzw. 30 ml bei Zugang über Venen des Handrückens, physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Die Injektionszeit betrug 10 Sekunden, nach einem Intervall von weiteren 20 Sekunden erfolgten im Abstand von je 60 Sekunden sieben Kontrastmessungen. Für diese Postkontrastmessungen galten dieselben Parameter wie in der Präkontrastmessung.
4. Zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe erfolgte entsprechend der koronaren Messung vor Kontrastmittelgabe eine T1-gewichtete Messung in koronarer Ausrichtung. Dabei galten die Parameter der Präkontrastaufnahme.
5. Abschließend wurde eine T2-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenz (TSE), welche vor allem dazu dient solide Herde besser von Zysten und Ödemzonen abzugrenzen, akquiriert.

Um anreichernde Gebiete deutlicher hervorzuheben, erfolgte in der Bildnachbearbeitung eine Subtraktion der Prä- von den Postkontrastmittelskans.

Einen Überblick über die verwendeten Messparameter gibt die Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Untersuchungsparameter für das Siemens Symphony und das Sonata System

Wichtung	T1	T1	T1	T2
Sequenz	FFE	FFE*	FFE	TSE
Orientierung	Koronar	Transversal	Koronar	Transversal
Repetitionenzeit TR (ms)	113	113	113	8900
Echozeit TE (ms)	4,56	4,56	4,56	207
Flipwinkel (°)	80	80	80	90
Schichtdicke (mm)	3	3	3	3
Distanzfaktor (%)	10	10	10	10
Field of view FOV (mm)	350	350	350	350
Anzahl der Schichten	33	33	33	33
Bildmatrix (Pixel)	256x 384	256x 384	256x 384	256x 512

* i.v. Applikation von 0,1 mmol Gd-DTPA/ kg Körpergewicht innerhalb von 10 Sekunden gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung

4.3 Auswertung der MR-Mammographie

Die Auswertung und Befundung erfolgte routinemäßig durch einen Assistenzarzt und einen Facharzt der Radiologie. Dabei waren Überweisungsgründe und eventuelle Vorbefunde bekannt. Es wurden morphologische und kontrastmitteldynamische Kriterien beurteilt.

Im Rahmen der Studie erfolgte eine erneute Evaluation der akquirierten Daten anhand der in Tabelle 4.2 genannten Kriterien durch vier erfahrene Assistenz- und Fachärzte der Radiologie des Uniklinikums der FSU Jena. Die beschriebene Lokalisation wurde unter Berücksichtigung des histologischen Befundes korreliert. Zu diesem Zweck wurde die Mamma in Annäherung an eine Kugel in vier Quadranten eingeteilt, denen die Läsionen zugeordnet wurden. Überweisungsgrund und Vorbefunde, sowie anamnestische Daten zu Zyklustag, Hormonsubstitution, Medikamenteneinnahme waren bekannt, jedoch nicht die Diagnose der routinemäßigen Erstbefundung, das weitere Procedere und der entsprechende histopathologische Befund. Dies wurde dem Befunder erst nach der Beurteilung mitgeteilt.

Tabelle 4.2: Übersicht über die verwendeten MRT-Kriterien

1	Seite des Herdes bzw. der Non-mass lesion	rechts; links; beidseits; kein/e
2	Multifokalität nur bei Herden	nein; ja; nicht bestimmbar
3	Multizentrität nur bei Herden	nein; ja; nicht bestimmbar
4	Herdgröße	<0,5 cm; 0,6-1 cm; 1,1-2 cm; 2,1-3 cm; 3,1-5 cm; >5 cm; kein Herd
5	Herkonfiguration	rund; oval; lobuliert; irregulär; kein Herd
6	Herdbegrenzung	glatt; irregulär; spikuliert (radiäre Ausziehungen); kein Herd
7	Morphologisches Enhancement des Herdes	homogen; randständig; zentral; zentripetal; pseudozentrisch (peripheral washout); zentrifugal; heterogen; kein Herd
8	Signalgebung des Herdes im T1-Bild nativ	hypointens; isointens; hyperintens im Vergleich zum Drüsenparenchym; kein Herd
9	Signalgebung des Herdes im T2-Bild	hypointens; isointens; hyperintens im Vergleich zum Drüsenparenchym; kein Herd
10	Visuelles initiales Enhancement des Herdes	<50%; 50-100%; >100%; kein Herd
11	Visuelles postinitiales Enhancement des Herdes	kontinuierlich; Plateau; Wash-Out; kein Herd
12	Hook-Sign des Herdes	nein; ja; kein Herd
13	Herdnekrosen	nein; ja; kein Herd
14	Non-mass lesion	nein; ja, in Zusammenhang mit Herd; ja, unabhängig vom Herd
15	Ausdehnung der Non-mass lesion	<0,5 cm; 0,6-1 cm; 1,1-2 cm; 2,1-3 cm; 3,1-5 cm; 5,1-7 cm; >7 cm; keine Non-mass lesion
16	Morphologisches Enhancement der Non-mass lesion	homogen; heterogen/ irregulär; keine Non-mass lesion
17	Verteilungsmuster der Non-mass lesion	fokales Areal (<25% Ausdehnung des betreffenden Quadrantenvolumens); linear oder duktal; segmental; regional (keiner duktafen Verteilung entsprechend); diffus (multiple Herde); keine Non-mass lesion
18	Visuelles initiales Enhancement der Non-mass lesion	<50%; 50-100%; >100%; keine Non-mass lesion
19	Visuelles postinitiales Enhancement der Non-mass lesion	kontinuierlich; Plateau; Wash-Out; keine Non-mass lesion

20	Signalgebung der Non-mass lesion im T2-Bild	hypointens; isointens; hyperintens im Vergleich zum Drüsenparenchym; keine Non-mass lesion
21	Anzahl der betroffenen Quadranten des beschriebenen Herdes bzw. der Non-mass lesion	1-4 Quadranten; Quadrant nicht bestimmbar
22	Hauptquadrant des Herdes bzw. der Non-mass lesion	kraniallateral; kranialmedial; kaudolateral; kaudomedial bzw. Quadrant nicht bestimmbar
23	Bilateralität	nein; ja
24	Zuführendes Gefäß	nein; ja
25	Ipsilaterales Ödem	kein Ödem; unilateral; bilateral
26	BI-RADS I bis VI	kein auffälliges Enhancement; eindeutig gutartig; vermutlich gutartig; suspekt/ abklärungsbedürftig; hochgradig suspekt; histologisch bewiesenes Karzinom

Erläuterungen zu ausgewählten Kriterien der Tabelle 4.2:

Hook-Sign: Ausläufer des Herdes bzw. Ödemstraßen, die den M.pectoralis erreichen (Malich et al. 2005, Fischer et al. 2005).

Morphologisches Enhancement einer Läsion: Es wurde differenziert zwischen einer homogenen Anreicherung, die als Zeichen einer benignen Veränderung gilt, und einer heterogenen Anreicherung, die ein Malignitätskriterium darstellen kann. Ein zentripetales Enhancement bedeutet, dass die Kontrastierung zunächst im Randbereich auftritt und sich nach zentral fortsetzt. Es gilt als typisches Malignitätskriterium (Fischer 2000). Im Gegenzug dazu stellt ein zentrifugales Enhancement mit einer Kontrastmittelanreicherung von zentral nach peripher ein typisches benignes Zeichen dar.

Visuelles initiales Enhancement: Aufgrund der verstärkten pathologischen Vaskularisierung kommt es insbesondere bei malignen Geschehen zu einer starken (50 bis 100%) initialen Kontrastmittelanreicherung innerhalb der ersten 90 Sekunden. Dies wird als Wash-In-Phänomen bezeichnet (Frouge et al. 1994, Kaiser und Zeitler 1989). Als Zeichen für Gutartigkeit gilt ein initialer kontinuierlich langsamer Anstieg der Signalintensität um maximal 50% im Vergleich zur Nativmessung.

Visuelles postinitiales Enhancement: Das Wash-Out-Phänomen bezeichnet einen auf die schnelle Kontrastmittelanreicherung folgenden Abfall der Signalintensität $> 10\%$, das häufig Zeichen einer malignen Läsion ist. Nach dem initialen Anstieg der Signalintensität kann sich ein Plateauphänomen zeigen, bei dem die Kontrastmittelanreicherung auf einem konstanten Niveau sistiert. Auch dies wird als suspekt für Malignität betrachtet. Für eine benigne Läsion

würde ein kontinuierlicher geringerer (aber > 10%) postinitialer Anstieg der Signalintensität sprechen (Kaiser und Zeitler 1989). In der Abbildung 4.2 ist das mögliche Kontrastmittelverhalten als Funktion der Zeit schematisch dargestellt.

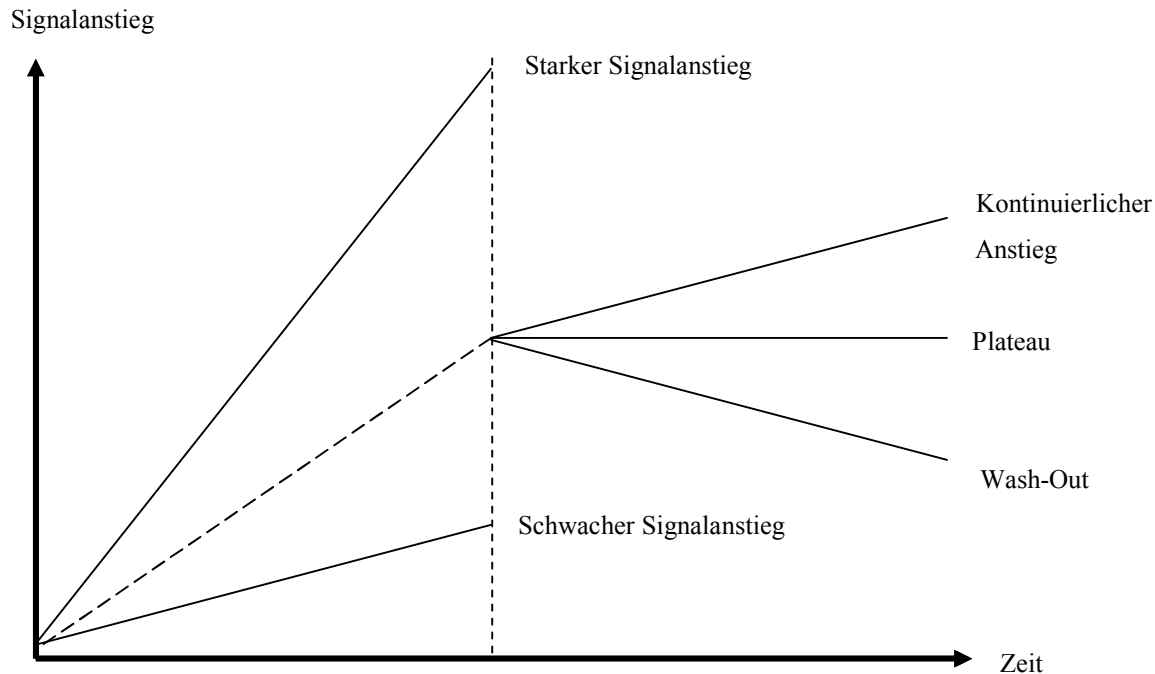


Abb. 4.2: Schema zur initialen und postinitialen Signalintensität

Erläuterung: Der linke Teil des Schemas zeigt den initialen Signalanstieg, wobei die steilste Kurve einem starken Signalanstieg von über 100% im Vergleich zur Nativmessung entspricht. Die mittlere Kurve verdeutlicht einen Signalanstieg zwischen 50 und 100%. Die untere, flach verlaufende Kurve stellt eine Signalanreicherung unter 50% dar. Der rechte Teil des Schemas zeigt die Möglichkeiten des postinitialen Kontrastmittelverhaltens.

4.4 Operation und histologische Aufarbeitung

Abklärungsbedürftige Herde wurden durch eine Stanzbiopsie oder operative Intervention entsprechend der beschriebenen Lokalisation entfernt und histologisch gesichert. Bei suspekten Herden, die ausschließlich MR-mammographisch nachgewiesen wurden, erfolgte vor der Operation eine Kennzeichnung mittels Drahtmarkierung.

Die histologische Aufarbeitung erfolgte am Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena durch in der Mammadiagnostik erfahrene Fachärzte. Dazu wurden die Gewebepräparate nach ihrer Fixierung in fünf Mikrometer dicke Schichten alle 5 mm geschnitten und mittels HE (Hämatoxylin-Eosin)-Färbung gefärbt. Bei Karzinomen wurden

zusätzlich der prozentuale Anteil der Progesteron- und Östrogenrezeptoren, der Herceptinscore und falls möglich das Grading bestimmt. Es wurde die TNM-Klassifikation der WHO angegeben.

Zur Auswertung wurden die benignen Läsionen unterteilt in Neoplasien, entzündliche und mastopathische Veränderungen. Den Neoplasien wurden Fibroadenome und Papillome zugeordnet. Seltene benignen Raumforderungen wurden zusammengefasst. Bei den mastopathischen Veränderungen wurde die ADH (atypische duktale Hyperplasie) aufgrund ihrer klinischen Bedeutung gesondert erfasst. Außerdem unterschieden wurde die fibrozystische Mastopathie von anderen mastopathischen Veränderungen. Eine genaue Einteilung lässt sich aus Tabelle 4.3 entnehmen.

Die invasiven Malignome wurden unterteilt in invasiv-duktales, invasiv-lobuläre und andere wie medulläre, muzinöse und duktales-lobuläre Karzinome. Seltene Malignome wurden unter Sonderformen zusammengefasst. Nicht invasive Karzinome wurden unterteilt in duktales Carcinoma in situ (DCIS) und lobuläres Carcinoma in situ (LCIS). Eine Verdeutlichung der zusammenfassenden Einteilung lässt sich aus Tabelle 4.4 entnehmen.

Tabelle 4.3: Einteilung benigner Befunde

Benigne Befunde	
Neoplasien	Fibroadenom
	Papillom
	Sonstige (Hämangiom, Hamartom)
Entzündung	Mastitis, Fremdkörperreaktion
Mastopathische Veränderungen	ADH
	Fibrozystische Mastopathie
	Andere (Fibrose, Adenose, Zysten)

Tabelle 4.4: Einteilung maligner Befunde

Maligne Befunde		
Invasive Karzinome	duktal	Mit DCIS
		Mit LCIS
	lobulär	Mit DCIS
		Mit LCIS
	medullär	
	muzinös	
	duktal-lobulär	
Nicht-invasive Karzinome	Carcinoma in situ	duktales (DCIS)
		lobuläres (LCIS)
Andere invasive Malignome	Sonderformen (M. Paget, undifferenziertes Stromasarkom, Lymphom)	

4.5 CRP-Bestimmung

Das Serum-CRP wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der FSU Jena mithilfe einer quantitativen immunturbidimetrischen Methode bestimmt. Dabei handelte es sich um den c8000 CRP *Vario* der Firma Abbott Diagnostics (Chicago), einen Latex-Immunoassay mit hoher Präzision und Reproduzierbarkeit. Die Messung basiert auf einer Antigen-Antikörper-Agglutinationsreaktion zwischen dem in der Probe zu messenden CRP und dem Anti-CRP-Antikörpern des Reagenz. Dieser Test ist für automatisierte Analysegeräte konzipiert. Der festgelegte Referenzbereich an der FSU Jena beträgt $< 7,5$ mg/l. Mit dieser Standardmethode lassen sich prinzipiell Konzentrationen ab 0,2 mg/l nachweisen. Die obere Nachweisgrenze beträgt 320 mg/l.

4.6 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mithilfe der Computerprogramme Microsoft Excel und SPSS Version 14.0 und 15.0 for Windows. Um Strukturgleichheit zu erreichen, wurden die Mass lesions respektive Non-mass lesions der Patientinnen mit mehreren MR-mammographischen bzw. histologisch verifizierten Veränderungen nach dem statistisch zulässigen Würfelprinzip randomisiert.

Für die statistische Auswertung wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Dieser dient der statistischen Beurteilung scheinbarer Unterschiede in der Merkmals Häufigkeit kleinerer Populationen. Da nicht sicher mit einem Unterschied in den Merkmals Häufigkeiten gerechnet werden konnte, wurde zweiseitig getestet. Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von 95% betrug das Konfidenzintervall $\alpha=0,05$. Bei einem p-Wert kleiner oder gleich Alpha, konnte die Nullhypothese (kein signifikanter Unterschied) abgelehnt werden. In diesen Fällen konnte die Alternativhypothese als richtig angenommen werden. Diese besagt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Merkmals Häufigkeiten vorliegt.

Zur Bestimmung des Risikos für das Auftreten bestimmter Dignitäten oder Tumormerkmale wurde die binär logistische Regression genutzt; die Odds Ratio wurde bestimmt. Die binär logistische Regression eignet sich zur Analyse von Daten (Variablen), die nominal ausgeprägt sind.

5. Ergebnisse

5.1 Diagnostische Bewertung in der MR-Mammographie

Bei den 167 reevaluierten Patientinnen fanden sich 141 Herdläsionen (Mass lesions) und 24 Non-mass lesions ohne Nachweis eines fokalen Herdes. 46 Patientinnen von den 141 Patientinnen mit Herdläsionen hatten zusätzlich zu der herdförmigen eine flächige Anreicherung.

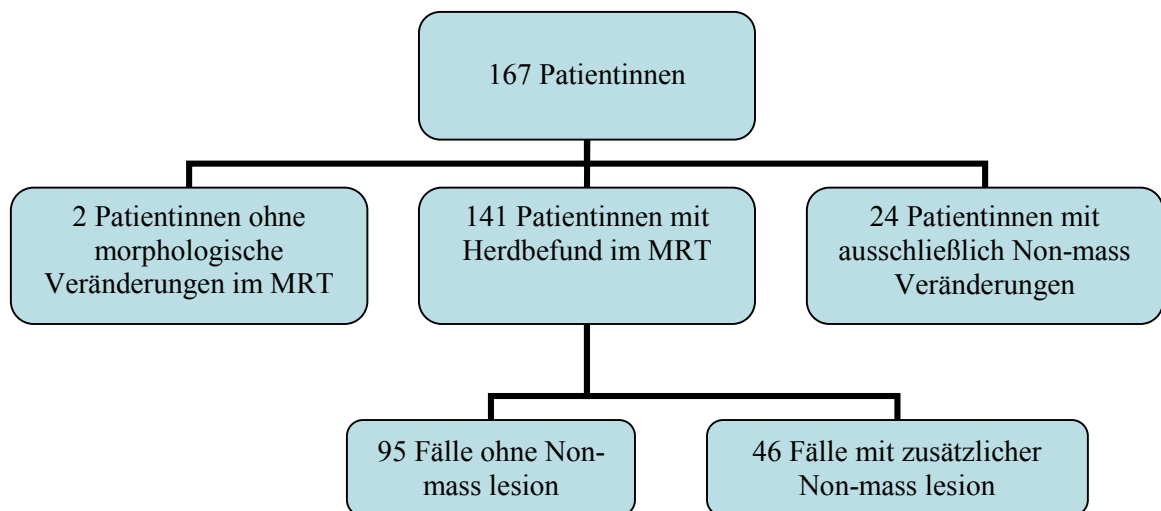


Abb.5.1: Übersicht über die Verteilung der beschriebenen Läsionen

22 Frauen mit flächig anreichernden oder herdförmigen Läsionen wiesen ein erhöhtes ($> 7,5$ mg/l) CRP auf. Bei 145 Frauen befand sich der CRP-Wert im Normbereich. In zwei Fällen waren im MRT keine Auffälligkeiten zu beschreiben. Diese beiden Patientinnen wiesen jedoch sonographisch und mammographisch abklärungsbedürftige Befunde auf, so dass eine histologische Sicherung erfolgte.

Bezüglich der Lokalisation waren die Läsionen annähernd gleichmäßig auf beide Mammæ verteilt: 78 sichtbare Veränderungen befanden sich in der rechten und 87 in der linken Brust. Von den 141 nachweisbaren Herden befanden sich 60 (47,6%) im oberen äußeren Quadranten, 27 (21,4%) im oberen inneren Quadranten, 31 (24,6%) im unteren äußeren Quadranten und 8 (6,4%) im unteren inneren Quadranten. Bei 15 Herden war der

Hauptquadrant aufgrund Multizentrität oder postoperativen Zustands nicht eindeutig bestimmbar. Bei den reinen Non-mass lesions lag folgende Verteilung vor: 9 (39,1%) lagen im oberen äußeren, 7 (30,4%) im oberen inneren, 5 (21,8%) im unteren äußeren und 2 (8,7%) im unteren inneren Quadranten. In einem Fall war der Hauptquadrant aufgrund eines multizentrischen Verteilungsmusters nicht bestimmbar.

46 Herde von 141 waren multifokal mit mehreren Herden innerhalb desselben Quadranten. 39 Herde waren multizentrisch, d.h. die Läsionen betrafen mehrere Quadranten. Bei zwei Herden war die Lokalisation aufgrund des Zustandes nach Ablatio mammae nicht genau bestimmbar.

Von den 24 Non-mass lesions war eine (4,2%) fokal, 12 (50,0%) waren von linearer, duktaler oder segmentaler und 11 (45,8%) waren regional beziehungsweise diffus angeordnet.

Von 141 Herden waren 9 (6,4%) < 0,5 cm, 33 (23,4%) zwischen 0,6 und 1 cm, 60 (42,6%) zwischen 1,1 und 2 cm, 19 (13,5%) zwischen 2,1 und 3 cm, 15 (10,6%) zwischen 3,1 und 5 cm und 5 Läsionen (3,5%) über 5 cm groß.

Die Ausdehnung der Non-mass lesions variierte von 0,6 bis > 7 cm. Von 24 Non-mass lesions maß eine (4,2%) 0,6 cm, 5 (20,8%) waren zwischen 1,1 und 2 cm, 4 (16,7%) zwischen 2,1 und 3 cm, 9 (37,5%) zwischen 3,1 und 5 cm, 3 (12,5%) zwischen 5,1 und 7 cm und zwei Non-mass lesions (8,3%) über 7 cm groß.

Nach den MRT-Kriterien wurden entsprechend der BI-RADS-Klassifikation zwei Fälle als unauffällig (BI-RADS I), 29 als gutartig (BI-RADS II), 14 als vermutlich gutartig aber abklärungsbedürftig (BI-RADS III), 18 als suspekt (BI-RADS IV), 91 als maligne (BI-RADS V) und 13 als vorab histologisch bewiesenes Karzinom (BI-RADS VI) bewertet.

5.2 Histologische und laborchemische Ergebnisse

Von 167 betrachteten Veränderungen erwiesen sich histologisch 56 (33,5%) als benigne und 111 (66,5%) als maligne. Unter den 56 benignen Läsionen ließen sich 11 (19,6%) Fibroadenome, 4 (7,1%) atypische duktale Hyperplasien, 9 (16,1%) Papillome, 2 (3,6%) Entzündungen, 20 (35,7%) alleinige fibrozystische Mastopathien und in 10 Fällen (17,9%) Adenose, Fibrose oder singuläre Zysten nachweisen.

Bei 83 (74,8%) der 111 malignen Veränderungen handelte es sich um invasiv-duktales Karzinome. Es traten 6 (5,4%) invasiv-lobuläre Karzinome und 9 (8,1%) DCIS auf. Die übrigen 13 (11,7%) setzten sich zusammen aus medullären und muzinösen Mammakarzinomen, aus gemischt duktal-lobulären Karzinomen, dem M. Paget der Mamma,

einem undifferenzierten Stromasarkom und einem B-Zell Lymphom. Insgesamt handelte es sich bei 102 der malignen Veränderungen um invasive Malignome der Mamma. Von diesen lag bei 27 (26,5%) eine begleitende DCIS-Komponente und bei einem Karzinom (1,0%) eine begleitende LCIS-Komponente vor. 74 (72,5%) der 102 invasiven Malignome wiesen weder eine DCIS- noch eine LCIS-Komponente auf.

Bei 45 (30,6%) der 147 Patientinnen mit malignen oder benignen Geschehen trat zusätzlich eine Mastopathie auf. Zusammen mit den 20 alleinigen fibrozystischen Mastopathien traten 65 (38,9%) Mastopathien in der Gesamtpopulation von 167 Patientinnen auf.

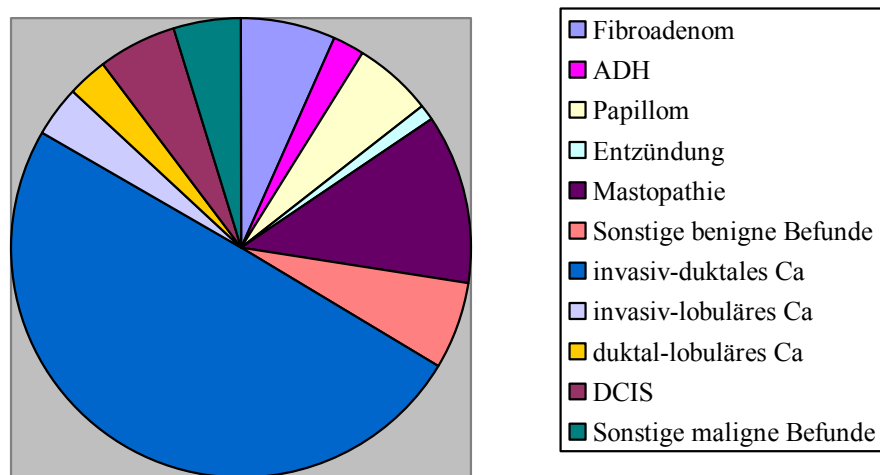


Abb.:5.2: Kreisdiagramm über die prozentuale Verteilung der histologischen Entitäten

Unter den 22 Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten fanden sich sieben benignen und 15 malignen Läsionen. Von den 145 Patientinnen mit einem CRP im Normbereich wiesen 49 benignen und 96 malignen Befund auf.

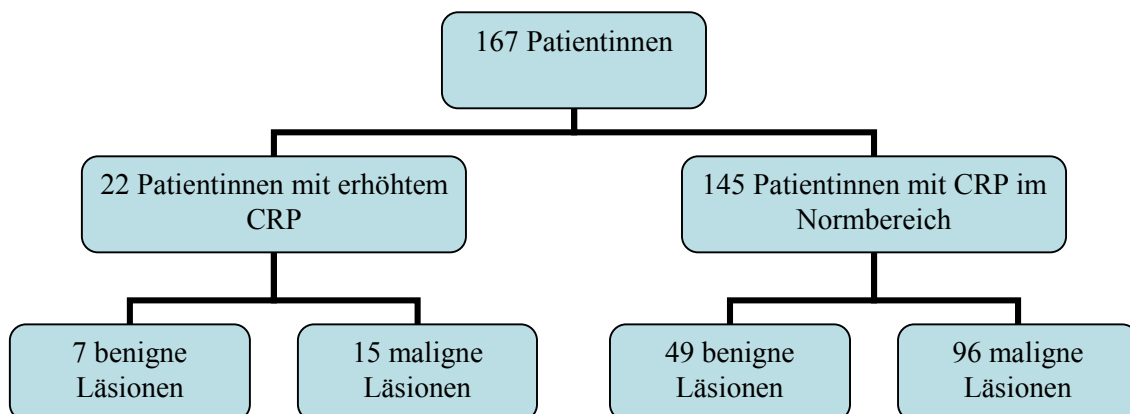


Abb.5.3: Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Frauen

5.3 CRP und MR-mammographische Veränderungen der Mass lesions

5.3.1 CRP und Herdkonfiguration

Tabelle 5.1: Herdkonfiguration: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Herdform		Gesamt
		rundlich- ovalär	irregulär	
CRP	normal	78 (63,9%)	44 (36,1%)	122
	erhöht	7 (36,8%)	12 (63,2%)	19
Gesamt		85	56	141

Veränderungen mit irregulärer Konfiguration traten mit 63,2% (12/19) häufiger bei Patientinnen mit einem erhöhten als bei Patientinnen mit normalem CRP-Wert auf, bei denen es 36,1% (44/122) waren. Die statistische Auswertung ergab mit einem p-Wert von 0,041 eine statistische Signifikanz. Abbildung 5.4 zeigt ein Beispiel einer irregulären Konfiguration.

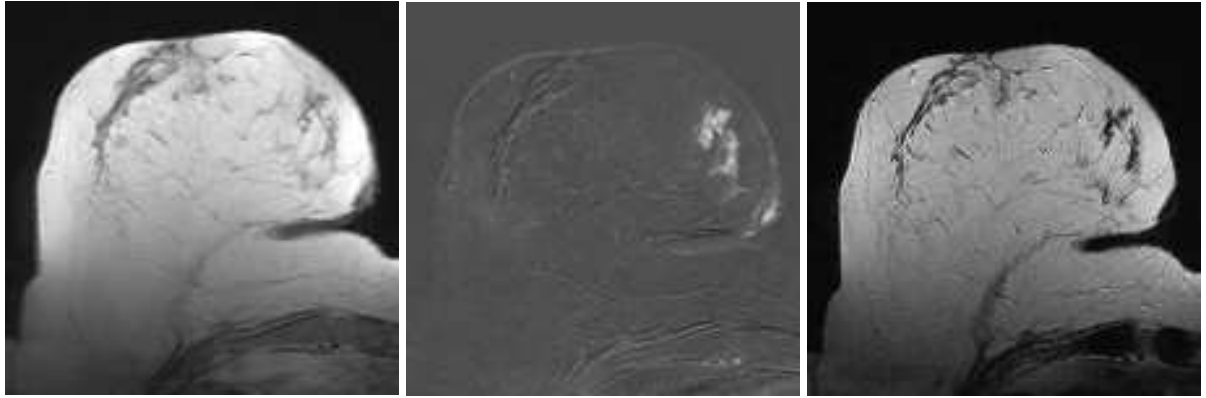


Abb. 5.4: Beispiel eines irregulär konfigurierten Herdes der rechten Mamma im nativen T1-Bild, Subtraktionsaufnahme zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe und im T2-gewichteten Bild (von links nach rechts)

5.3.2 CRP und Begrenzung des Herdes

Tabelle 5.2: Herdberandung: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Begrenzung		Gesamt
		glatt	spikuliert/ irregulär	
CRP	normal	32 (26,2%)	90 (73,8%)	122
	erhöht	4 (21,1%)	15 (78,9%)	19
Gesamt		36	105	141

Bei Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich war der Herd zu 26,2% (32/122) glatt berandet und zu 73,8% (90/122) spikuliert oder irregulär. Bei Patientinnen mit erhöhtem CRP war die Raumforderung zu 21,1% (4/19) glatt, zu 78,9% (15/19) spikuliert oder irregulär berandet. Mit einem p-Wert von 0,781 zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

5.3.3 CRP und Herdnekrose

Tabelle 5.3: Nekrose: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Nekrose		Gesamt
		nein	ja	
CRP	normal	90 (73,8%)	32 (26,2%)	122
	erhöht	11 (57,9%)	8 (42,1%)	19
Gesamt		101	40	141

Patientinnen mit einem normalwertigem CRP zeigten in 32 von 122 (26,2%) Fällen eine Nekrose im intramammären Herd. Bei Patientinnen mit erhöhtem CRP traten Veränderungen mit Nekrosen in 8 von 19 (42,1%) Fällen auf. Dieser Unterschied erwies sich mit einem p-Wert von 0,175 als nicht signifikant.

5.3.4 CRP und Hook-Sign herdförmiger Veränderungen

Tabelle 5.4: Hook-Sign: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Hook-Sign		Gesamt
		nein	ja	
CRP	normal	99 (81,8%)	22 (18,2%)	121
	erhöht	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19
Gesamt		111	29	140

Bei einer Patientin war keine suffiziente Beurteilung hinsichtlich des Hook-Sign aufgrund eines Rezidivs innerhalb der Narbe bei Zustand nach Ablatio mammae möglich. Es gingen in diesem Fall 140 Patientinnen in die Statistik ein. Bei Frauen mit erhöhtem CRP fand sich in 36,8% (7/19) der Fälle ein Hook-Sign. Bei Patientinnen mit einem CRP im Normbereich waren es 18,2% (22/121). Nach statistischer Analyse zeigte sich dieser Unterschied mit einem p-Wert von $p=0,073$ als nicht signifikant.

5.3.5 CRP und Signalgebung der Herde im nativen T1-Bild

Tabelle 5.5: Signal der Herde im nativen T1-Bild: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Signalgebung im nativen T1-Bild			Gesamt
		hypointens	isointens	hyperintens	
CRP	normal	29 (23,8%)	86 (70,5%)	7 (5,7%)	122
	erhöht	6 (31,6%)	13 (68,4%)	0 (0,0%)	19
Gesamt		35	99	7	141

23,8% (29/122) der Herde der Patientinnen mit normalwertigem CRP stellten sich hypointens im nativen T1-Bild dar. Bei den Patientinnen mit erhöhtem CRP-Wert waren es 31,6% (6/19) Läsionen, die sich hypointens darstellten. Mit einem p-Wert von $p=0,67$ zeigte sich dieser Unterschied als nicht signifikant.

5.3.6 CRP und Signalgebung der Herde im T2-Bild

Tabelle 5.6: Signal der Herde im T2-Bild: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Signalgebung im T2-Bild		Gesamt
		hypointens/ isointens	hyperintens	
CRP	normal	104 (86,0%)	17 (14,0%)	121
	erhöht	17 (89,5%)	2 (10,5%)	19
Gesamt		121	19	140

Bei einer Patientin war der Herd im T2-Bild aufgrund eines Rezidivs im Narbenbereich nach Ablatio mammae nicht ausreichend gut beurteilbar. Bei den Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich waren 104 der 121 (86,0%) Herde hypo- oder isointens. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren es 17 von 19 (89,5%) Herden. Nach statistischer Untersuchung ergab sich mit einem p-Wert von $p=1,0$ kein signifikanter Unterschied.

5.3.7 CRP und morphologisches Enhancement der Herde

Tabelle 5.7: Enhancement der Herde: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Morphologisches Enhancement				Gesamt
		homogen	zentrifugal	heterogen	zentripetal	
CRP	normal	21 (17,3%)	2 (1,6%)	59 (48,8%)	39 (32,2%)	121
	erhöht	1 (5,3%)	0 (0,0%)	14 (73,7%)	4 (21,0%)	19
Gesamt		22	2	73	43	140

Bei einer Patientin war bei Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie kein anreichernder Restbefund nach Kontrastmittelgabe zu beschreiben. Es gingen daher 140 der 141 Patientinnen mit Herdbefunden in die statistische Auswertung ein.

In der Gruppe der 121 Patientinnen mit normalwertigem CRP reicherten 21 Herde (17,3%) homogen, zwei (1,6%) zentrifugal, 59 (48,8%) heterogen und 39 (32,2%) zentripetal an. Bei

Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten reicherte ein Herd (5,3%) homogen, keiner zentrifugal, 14 Herde (73,7%) heterogen und vier von 19 Herden (21,0%) zentripetal an. Nach statistischer Auswertung zeigte sich mit $p=0,26$ kein signifikanter Unterschied.

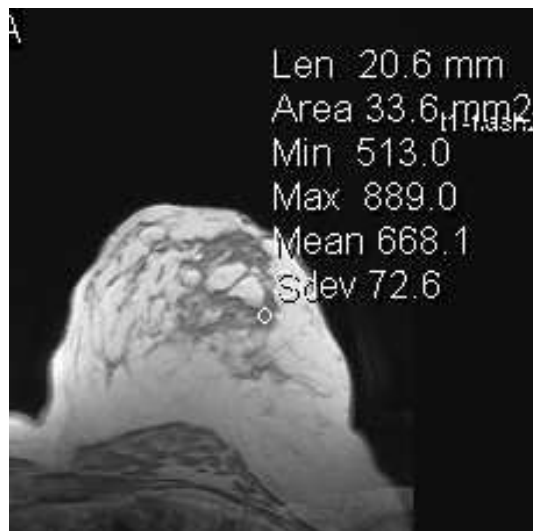
5.3.8 CRP und initiales dynamisches Enhancement der Herde

Tabelle 5.8: Visueller initialer Kontrastmittelanstieg der Herde: Häufigkeit bezogen auf den CRP-Wert

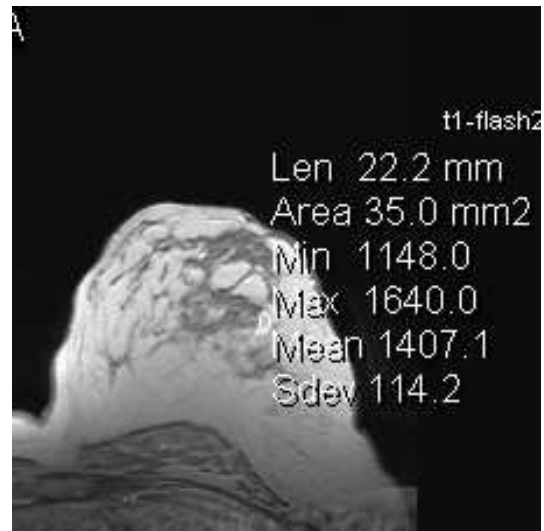
		Visueller initialer KM-Anstieg			Gesamt
		<50%	50-100%	>100% (Wash-In)	
CRP	normal	18 (14,9%)	45 (37,2%)	58 (47,9%)	121
	erhöht	0 (0,0%)	3 (15,8%)	16 (84,2%)	19
Gesamt		18	48	74	140

Bei einer Patientin war aufgrund des Zustandes nach neoadjuvanter Chemotherapie kein anreichernder Restbefund sichtbar. Es ist keine Aussage über das dynamische Kontrastmittelverhalten dieses Herdes möglich.

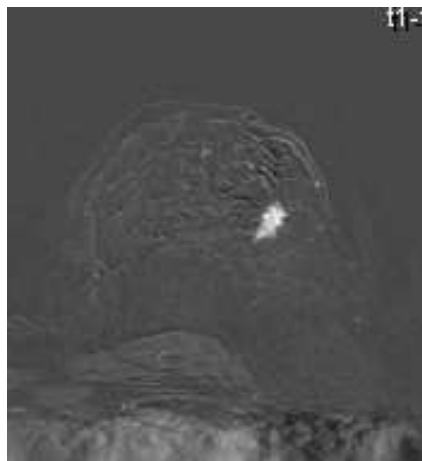
14,9% (18/121) der Herde der Patientinnen mit normalem CRP zeigten einen schwachen initialen Kontrastmittelanstieg, 37,2% (45/121) einen mäßigen und 47,9% (58/121) einen starken Anstieg. In der Patientengruppe mit erhöhtem CRP waren es 15,8% (3/19) mit mäßigem und 84,2% (16/19) mit starkem Anstieg. Der Unterschied, dass bei erhöhtem CRP der vorhandene intramammäre Herd häufiger initial rasch und stark anreichert, erwies sich nach statistischer Berechnung mit dem Exakt Fisher-Test mit $p=0,011$ als signifikant. Abbildung 5.5 zeigt ein Beispiel für ein mögliches Wash-In.



a)



b)



c)

Abb. 5.5: Beispiel für ein Wash-In eines kleinen Herdes der linken Mamma; a) ROI mit einer Signalintensität von 668 im nativen T1-Bild; b) eine Minute nach Kontrastmittelgabe zeigt die ROI mit 1407 eine Intensitätszunahme von über 100%; c) dazugehörige Subtraktion

5.3.9 CRP und postinitiales dynamisches Enhancement der Herde

Tabelle 5.9: Visuelles postinitiales Kontrastmittelverhalten der Herde: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Visuelles postinitiales KM-Verhalten			Gesamt
		kontinuierlich	Plateau	Wash-Out	
CRP	normal	35 (28,9%)	27 (22,3%)	59 (48,8%)	121
	erhöht	1 (5,3%)	5 (26,3%)	13 (68,4%)	19
Gesamt		36	32	72	140

Wie für das initiale Kontrastmittelverhalten beschrieben, war bei einer Patientin aufgrund des Zustandes nach Chemotherapie und fehlendem anreichernden Restbefund die Beurteilung nicht möglich.

In der Patientengruppe mit CRP-Werten im Normbereich zeigten 28,9% (35/121) der Herde eine kontinuierliche Anreicherung, 22,3% (27/121) ein Plateau-Phänomen und 48,8% (59/121) ein Wash-Out. Unter den Fällen mit erhöhtem CRP wiesen 5,3% (1/19) eine kontinuierliche Anreicherung auf, 26,3% (5/19) der Herde zeigten ein Plateau-Phänomen und 68,4% (13/19) ein Wash-Out. Nach statistischer Berechnung mit dem Exakt Fisher-Test ergab sich für dieses Merkmal mit einem p-Wert von $p=0,059$ keine Signifikanz.

Tabelle 5.10: Übersicht über die Signifikanz einzelner MRT-Kriterien für Herde

	p= *
CRP und initiales dynamisches Enhancement	0,011
CRP und Herdkonfiguration	0,041
CRP und postinitiales dynamisches Enhancement	0,059
CRP und Hook-Sign	0,073
CRP und Herdnekrose	0,175
CRP und morphologisches Enhancement der Herde	0,26
CRP und Signalgebung der Herde im nativen T1-Bild	0,56
CRP und Begrenzung des Herdes	0,941
CRP und Signalgebung des Herdes im T2-Bild	1,0

*Die p-Werte wurden mit dem Exakten Test nach Fisher durch 2-seitige Testung ermittelt.
Das Signifikanzniveau betrug $\alpha \leq 0,05$.

5.4 CRP und MR-mammographische Veränderungen bei Non-mass lesions

Von 167 Patientinnen waren bei 24 reine Non-mass lesions ohne Nachweis eines zusätzlichen Herdes detektierbar (siehe Abb. 5.1).

5.4.1 CRP und Verteilung der Non-mass lesions

Tabelle 5.11: Verteilungsmuster der Non-mass lesion

		Verteilungsmuster der Non-mass lesions			Gesamt
		linear	fokal/ duktal /segmental	regional/ diffus	
CRP	normal	1 (4,8%)	11 (52,4%)	9 (42,8%)	21
	erhöht	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
Gesamt		1	12	11	24

Die Non-mass lesions der Patientinnen mit normalem CRP waren zu 4,8% (1/21) linear, zu 52,4% (11/21) fokal, duktal oder segmental und zu 42,8% (9/21) regional oder diffus verteilt. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren 33,3% (1/3) duktal und 66,7% (2/3)

diffus oder regional angeordnet. Mit einem p-Wert von 0,641 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

5.4.2 CRP und Signalgebung der Non-mass lesions im T2-Bild

Tabelle 5.12: Signalgebung der Non-mass lesions im T2-Bild: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Signalgebung im T2-Bild		Gesamt
		hypointens/ isointens	hyperintens	
CRP	normal	18 (85,7%)	3 (14,3%)	21
	erhöht	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3
Gesamt		21	3	24

Bei den Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich waren 18 der 21 (85,7%) Non-mass lesions hypo- oder isointens. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren alle drei Non-mass lesions hypo- oder isointens. Nach statistischer Untersuchung ergab sich mit einem p-Wert von $p=1,0$ kein signifikanter Unterschied.

5.4.3 CRP und morphologisches Enhancement der Non-mass lesions

Tabelle 5.13: Enhancement der Non-mass lesions: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Morphologisches Enhancement		Gesamt
		homogen	heterogen/ irregulär	
CRP	normal	5 (23,8%)	16 (76,2%)	21
	erhöht	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
Gesamt		6	18	24

Non-mass lesions bei Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich wiesen zu 76,2% (16/21) ein heterogenes Enhancement auf. Frauen mit erhöhtem CRP wiesen in 66,7% (2/3) der Fälle ein heterogenes Enhancement der Non-mass lesion auf. Es besteht bei einem errechneten p-Wert von $p=1,0$ kein statistischer Unterschied.

5.4.4 CRP und initiales dynamisches Enhancement

Tabelle 5.14: Visueller initialer Kontrastmittelanstieg der Non-mass lesions: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Visueller initialer KM-Anstieg			Gesamt
		<50%	50-100%	>50% (Wash-In)	
CRP	normal	11 (52,4%)	10 (47,6%)	0 (0,0%)	21
	erhöht	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3
Gesamt		14	10	0	24

Von 21 Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normalbereich wiesen 11 (52,4%) einen geringen (<50%) und 10 (47,6%) einen Signalanstieg zwischen 50 und 100% auf. Alle drei Läsionen der Patientinnen mit erhöhten Werten zeigten einen geringen Signalanstieg. Mit $p=0,239$ ergab sich keine Signifikanz.

5.4.5 CRP und postinitiales dynamisches Enhancement

Tabelle 5.15: Visuelles postinitiales Kontrastmittelverhalten der Non-mass lesions: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Visuelles postinitiales KM-Verhalten			Gesamt
		kontinuierlich	Plateau	Wash-Out	
CRP	normal	15 (71,4%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)	21
	erhöht	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3
Gesamt		18	5	1	24

Bei Patientinnen mit CRP-Werten im Normbereich kam es in 71,4% (15/21) der Fälle zu einem kontinuierlichen postinitialen Signalanstieg. 23,8% (5/21) wiesen ein Plateau und 4,8% (1/21) ein Wash-Out auf. Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten wiesen in allen Fällen (3/3) einen kontinuierlichen Signalanstieg auf. Nach statistischer Berechnung zeigte sich mit $p=1,0$ keine Signifikanz.

Tabelle 5.16: Übersicht über die Signifikanz einzelner MRT-Kriterien für Non-mass lesions

	p= *
CRP und initiales dynamisches Enhancement	0,239
CRP und Verteilungsmuster der Non-mass lesions	0,641
CRP und Signalgebung der Non-mass lesions im T2-Bild	1,0
CRP und Enhancement der Non-mass lesions	1,0
CRP und postinitiales dynamisches Enhancement	1,0

*Die p-Werte wurden mit dem Exakten Test nach Fisher durch 2-seitige Testung ermittelt. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha \leq 0,05$.

5.5. CRP und Veränderungen des umliegenden Mammagewebes in der MR-Mammographie

Ergänzend zu den Eigenschaften der anreichernden Läsionen wurde die gesamte, die Veränderung tragende Brust betrachtet.

5.5.1 CRP und Gefäßnachweis

Tabelle 5.17: Gefäßnachweis: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Gefäß		Gesamt
		nein	prominent/ zuführend	
CRP	normal	90 (62,1%)	55 (37,9%)	145
	erhöht	9 (40,9%)	13 (59,1%)	22
Gesamt		99	68	167

Tabelle 5.18: Zuführendes Gefäß: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		zuführendes Gefäß		Gesamt
		nein	ja	
CRP	normal	109 (75,2%)	36 (24,8%)	145
	erhöht	11 (50,0%)	11 (50,0%)	22
Gesamt		120	47	167

Die Patientinnen mit normalem CRP zeigten zu 24,8% (36/145) ein zum Herd bzw. zur Non-mass lesion führendes Gefäß. Bei den Patientinnen mit erhöhtem CRP betrug der Anteil an zuführenden Gefäßen 50,0% (11/22). Die Analyse der Häufigkeit eines zur Anreicherung direkt zuführenden Gefäßes ergab ein statistisch häufigeres Auftreten in der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert ($p=0,021$). Ein Beispiel eines zuführenden Gefäßes ist in Abbildung 5.7 dargestellt.

5.5.2 CRP und ipsilaterales Ödem

Tabelle 5.19: Ipsilaterales Ödem: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Ipsilaterales Ödem		Gesamt
		keines	vorhanden	
CRP	normal	80 (55,2%)	65 (44,8%)	145
	erhöht	8 (36,4%)	14 (63,6%)	22
Gesamt		88	79	167

Von den 145 Patientinnen mit normalem CRP wiesen 65 (44,8%) ein Ödem in der die Veränderung tragenden Mamma auf. Bei den Patientinnen mit einem erhöhten CRP-Wert waren es 14 von 22 (63,6%). Nach statistischer Berechnung mit dem Exakt-Test nach Fisher zeigte sich dieser Unterschied mit einem p-Wert von $p=0,113$ als nicht signifikant.

Tabelle 5.20: Übersicht über die Signifikanz einzelner MRT-Kriterien der betroffenen ipsilateralen Mamma

	p= *
CRP und zuführendes Gefäß	0,021
CRP und ipsilaterales Ödem	0,113

*Die p-Werte wurden mit dem Exakten Test nach Fisher durch 2-seitige Testung ermittelt. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha \leq 0,05$.

5.6. CRP und histologische Korrelation

5.6.1 CRP und Malignität

Tabelle 5.21: Malignität: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Histologische Diagnose		Gesamt
		nicht maligne	maligne	
CRP	normal	49 (33,8%)	96 (66,2%)	145
	erhöht	7 (31,8%)	15 (68,2%)	22
Gesamt		56	111	167

96 der 145 (66,2%) Patientinnen mit normalem CRP hatten eine maligne Histologie der Mammaläsion. Bei den Patientinnen mit erhöhtem CRP waren es 15 von 22 (68,2%). Mithilfe der Anwendung der binär logistischen Regression ergab sich eine Signifikanz von $p=0,885$ und eine Odds Ratio von 1,094.

5.6.2 CRP und begleitende DCIS-/LCIS-Komponente

Tabelle 5.22. DCIS- oder LCIS-Komponente bei invasiven Karzinomen der Mamma: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Begleitende DCIS-/LCIS-Komponente bei invasiven Karzinomen		Gesamt
		nein	ja	
CRP	normal	61 (69,3%)	27 (30,7%)	88
	erhöht	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12
Gesamt		73	28	100

Bei den insgesamt 100 Patientinnen mit invasiven Karzinomen wiesen 27 von 88 (30,7%) Patientinnen mit normalem CRP eine zusätzliche DCIS- oder LCIS-Komponente auf. Bei den Patientinnen mit erhöhtem CRP war es eine Patientin von insgesamt 12 (8,3%). Nach statistischer Testung erwies sich dieser Unterschied mit einem p-Wert von $p=0,114$ als nicht signifikant. Das Odds Ratio betrug 0,185.

5.6.3 CRP und Invasivität

Tabelle 5.23: Invasivität: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Malignome		Gesamt
		DCIS	invasiv	
CRP	normal	8 (8,3%)	88 (91,7%)	96
	erhöht	2 (13,3%)	13 (86,7%)	15
Gesamt		10	101	111

Von 96 Malignompatientinnen mit normalen CRP-Werten wiesen 91,7% (88/96) ein invasives Malignom der Mamma auf. Bei den Patientinnen mit erhöhtem CRP waren es 86,7% (13/15). Mittels binär logistischer Regression ergab sich eine Odds Ratio von 1,273. Mit einem p-Wert von 0,826 konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

5.6.4 CRP und Grading

Von den 100 invasiven Karzinomen war es aufgrund präoperativer Chemo- oder Kryotherapie nur bei 95 möglich ein histopathologisches Grading anzugeben.

Tabelle 5.24: Grading: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Grading			Gesamt
		G1	G2	G3	
CRP	normal	2 (2,4%)	27 (32,1%)	55 (65,5%)	84
	erhöht	0 (0,0%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11
Gesamt		2	32	61	95

In der Gruppe der Patientinnen mit CRP-Werten im Normbereich waren 2,4% (2/84) der malignen Läsionen gut differenziert (G1), 32,1% (27/84) mäßig differenziert (G2) und 65,5% (55/84) schlecht differenziert (G3). Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren 45,5% (5/11) der Läsionen mäßig differenziert und 54,5% (6/11) schlecht differenziert.

Die statistische Auswertung mittels binär logistischer Regression ergab für das Risiko eines G2-Tumors eine Odds Ratio von 1,759 mit einer Signifikanz von 0,384. Für das Risiko einen G3-Tumor zu besitzen lag mit $p=0,480$, bei einer Odds Ratio von 0,633, keine Signifikanz vor.

5.6.5 CRP und Malignität einer Non-Mass Läsion

Tabelle 5.25: Malignität bei Non-Mass Läsionen: Häufigkeiten bezogen auf den CRP-Wert

		Non-mass lesion		Gesamt
		nicht maligne	maligne	
CRP	normal	18 (31,0%)	40 (69,0%)	58
	erhöht	4 (40,0%)	6 (60,0%)	10
Gesamt		22	46	68

69,0% (40/58) der Non-Mass Läsionen von Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich wiesen eine maligne Histologie auf. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten erwiesen sich 60,0% (6/10) der Läsionen als maligne. Die statistische Analyse unter Verwendung der binär logistischen Regression ergab bei einer Odds Ratio von 0,675 mit einem p-Wert von 0,577 keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 5.26: Übersicht über die Signifikanz der unterschiedlichen histologischen Kriterien

	p= *
CRP und DCIS-/LCIS-Komponente	0,114
CRP und G2	0,384
CRP und G3	0,480
CRP und Malignität bei Non-mass lesion	0,577
CRP und Invasivität	0,826
CRP und Malignität	0,885

*Die p-Werte wurden mittels binär logistischer Regression ermittelt. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha \leq 0,05$.

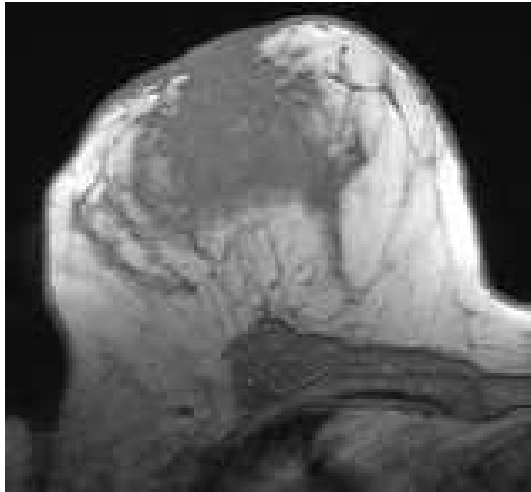
5.7. Einzelfallbetrachtung, CRP und Anamnese

5.7.1 Großzelliges B-Zell-Lymphom

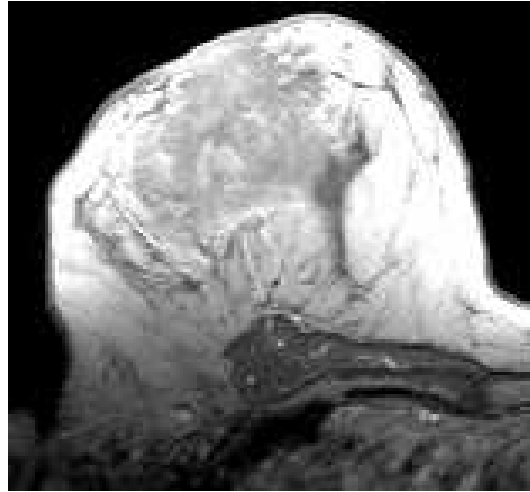
Bei einer Veränderung handelte es sich um ein großzelliges diffuses B-Zell-Lymphom kranio-lateral in der rechten Mamma, welches nach diagnostischer Erfassung durch Stanzbiopsie der rechten axillären Lymphknoten gesichert wurde. Die 72-jährige Patientin wies sonographisch und mammographisch den Verdacht auf ein Karzinom auf. Über circa zwei Wochen bestand anamnestisch eine Überwärmung und Rötung der rechten Mamma mit Verdacht auf ein inflammatorisches Mammakarzinom. Es waren keine vorherigen Eingriffe oder Mastitiden bekannt. Die Patientin nahm keine Hormonersatztherapie ein. Das CRP betrug zum Zeitpunkt der MRT 37,7 mg/l.

Die nativ isointense Läsion stellte sich mit irregulärer Form und Berandung dar und erschien inhomogen hypointens im T2-Bild. Der Herd reicherte heterogen mit einem hohen initialen Anstieg über 100% und postinitialem Wash-Out an. Die Raumforderung zeigte keine Nekrose und keine begleitende Non-mass lesion. Axillär imponierten bildmorphologisch pathologisch konfigurierte und vergrößerte Lymphknoten. Außerdem wies das Malignom ein zuführendes Gefäß sowie ein perifokales Ödem auf. Die Läsion ist in Abbildung 5.6 dargestellt.

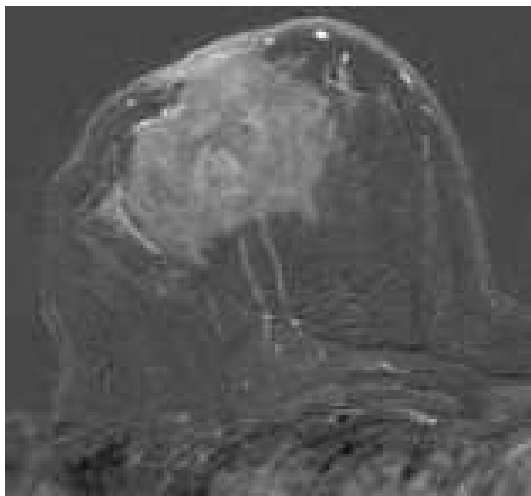
Nach den MRT-Kriterien wurde der Herd entsprechend der BI-RADS-Klassifikation als maligne (BI-RADS V) bewertet.



a)



b)



c)



d)

Abb. 5.6: Patientin mit großzelligem B-Zell-Lymphom; a) isointenser irregulär konfigurierter und berandeter Herd in T1 nativ; b) eine Minute nach KM-Gabe mit einem Wash-In (Signalanstieg $>100\%$); c) dazugehörige Subtraktion, auffällig hier das zuführende Gefäß; d) Ödem im T2-gewichteten Bild

5.7.2 Patientinnen mit aktuellem Verdacht auf Mastitis

Eine Patientin stellte sich mit Schmerzen und Überwärmung der rechten Brust seit vier Tagen vor. Sie nahm keine Antibiose ein. Mithilfe der MR-Untersuchung wurde die Läsion als vermutlich gutartig, aber abklärungsbedürftig, (BI-RADS III) bewertet. Zum Zeitpunkt der MR-Mammographie betrug das CRP < 2 mg/l. Histologisch zeigte sich eine fibrös-zystische Mastopathie ohne Begleitentzündung.

Eine weitere Patientin wies entzündliche Beschwerden der rechten Brust auf. Bei ihr stand die klinische Frage nach einem inflammatorischen Mammakarzinom oder einer abszedierenden Mastitis. Die Patientin war vorab seit sechs Tagen mit Staphylex behandelt worden. Im MRT wurde die Läsion als maligne (BI-RADS V) eingestuft. Die darauf folgende histologische Sicherung ergab ein schlecht differenziertes invasiv-duktales Karzinom mit ausgedehnten Nekrosen. Am Rand des Tumors ließen sich lymphoplasmazelluläre Infiltrate nachweisen. Zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung betrug das CRP 11,7 mg/l.

Eine Patientin wies eine Schwellung, Rötung und Erwärmung um die rechte Mamille auf. Drei Tage vor der MR-Untersuchung war mit der Behandlung mit Staphylex begonnen worden, unter der sich keine Besserung zeigte. In der MR-Untersuchung wurde diese Läsion als maligne (BI-RADS V) eingeschätzt. Mittels der histologischen Sicherung wurde ein inflammatorisches Mammakarzinom in Form eines schlecht differenzierten invasiv-duktales Karzinoms bestätigt. Entzündliche Veränderungen wurden histologisch nicht beschrieben. Zum Zeitpunkt der MR-Mammographie betrug der CRP-Wert < 2 mg/l.

Bei einer Patientin mit vor mehreren Jahren behandeltem invasiv-duktales Mammakarzinom links bestand seit zwei Monaten eine Rötung und schmerzhafte Schwellung der linken Brust. Unter Antibiose kam es zu keiner Besserung. Bei der MR-Untersuchung wurde die Veränderung als BI-RADS III, am ehesten gutartig, eingeschätzt. In der Punch-Biopsie zeigte sich eine Entzündungsreaktion mit lymphoplasmazellulären Infiltraten und kleinherdigen Makrophagenansammlungen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug das CRP 16,3 mg/l.

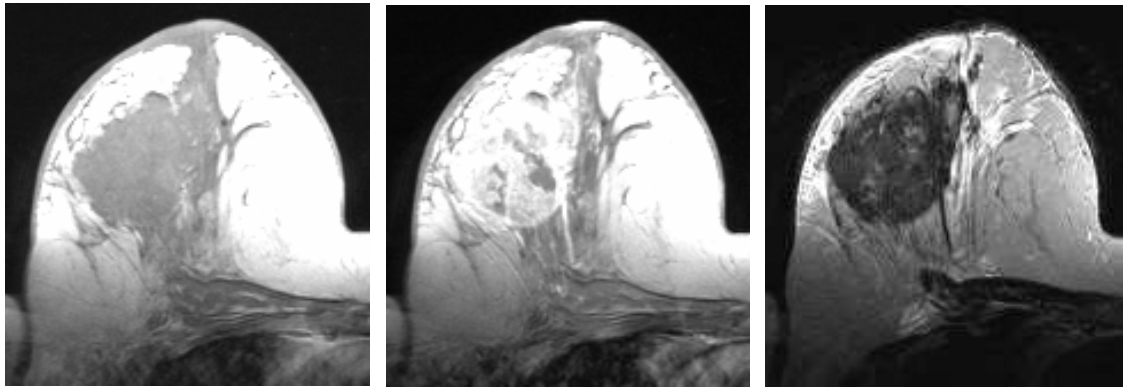
Tabelle 5.27 und 5.28 geben einen Überblick über die verschiedenen Befunde im MRT. In Abbildung 5.7 und 5.8 sind die Befunde der Patientinnen 2 und 3 in Form ausgewählter Bilder dargestellt.

Tabelle 5.27: Übersicht über die Patientinnen mit positiver Anamnese bezüglich Entzündung

	Patientin 1	Patientin 2	Patientin 3
Konfiguration	oval	rund	oval
Berandung	irregulär	irregulär	irregulär
Nekrose	nein	ja	nein
Hook-Sign	nein	ja	nein
T1-Signal nativ	hyperintens	isointens	isointens
T2-Signal	hypointens	hyperintens	hypointens
Enhancement	heterogen	heterogen	zentripetal
Initiale KM-Anreicherung	50-100%	> 100%	> 100%
Postinitiales KM-Verhalten	kontinuierlich	Wash-Out	Wash-Out
Ipsilaterales Gefäß	nein	zuführendes	zuführendes
Ipsilaterales Ödem	nein	ja	ja
Begleitende Non-mass lesion	nein	nein	ja
BI-RADS (MRT)	III	V	V
Histologie	fibrös-zystische Mastopathie	inflammatorisches, invasiv-duktales Karzinom mit Nekrosen, lymphoplasmazelluläre Infiltrate	inflammatorisches, invasiv-duktales Karzinom ohne Infiltrate
CRP in mg/l	<2	11,7	<2
Befundung	richtig-negativ	richtig-positiv	richtig-positiv

Tabelle 5.28: Übersicht über die MRT-Merkmale der Non-Mass Läsion bei Patientin 4 mit positiver Anamnese bezüglich Entzündung

Merkmal		Merkmal	
Verteilungsmuster	diffus	Ipsilaterales Gefäß	prominentes
Signalgebung in T2	isointens	BI-RADS	III
Enhancement	heterogen	Histologie	lymphoplasmazelluläre Entzündung
Initiale KM-Anreicherung	< 50%	CRP in mg/l	16,3
Postinitiales KM-Verhalten	kontinuierlich	Befundung	richtig-negativ
Ipsilaterales Ödem	ja		

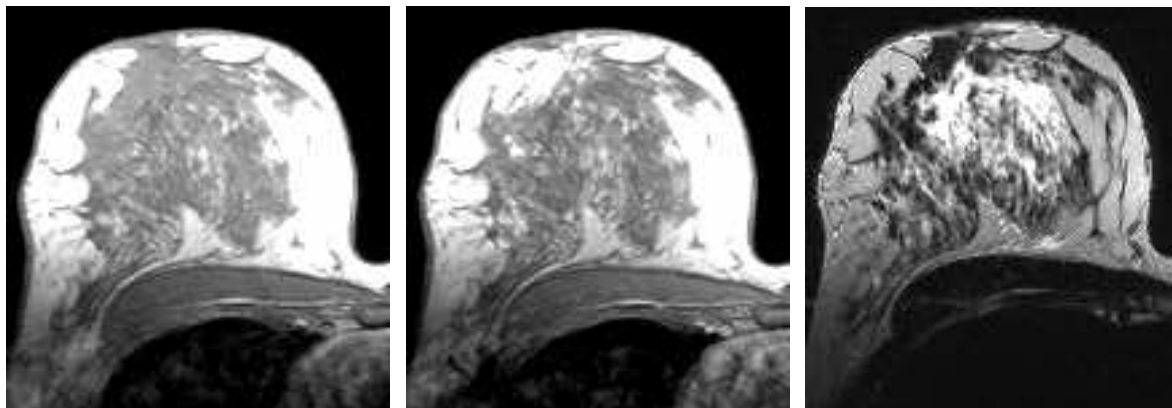


a)

b)

c)

Abb. 5.7: Rechte Mamma der 2. Patientin mit klinischen Verdacht auf Mastitis und histologisch inflammatorischen, invasiv-duktales Karzinom mit Nekrosen und lymphoplasmazellulären Infiltraten; a) isointenser, rund konfigurierter aber irregulär berandeter Herd in der nativen T1-gewichteten Aufnahme; b) Wash-In eine Minute nach Kontrastmittelgabe; c) Herd mit Ödem in der T2-gewichteten Aufnahme



a)

b)

c)

Abb. 5.8: Rechte Mamma der 3. Patientin mit klinischen Verdacht auf Mastitis und histologisch inflammatorischen, invasiv-duktales Karzinom; a) isointenser, oval konfigurierter aber irregulär berandeter Herd in der nativen T1-gewichteten Aufnahme; b) Wash-In eine Minute nach Kontrastmittelgabe; c) hypointenser Herd mit Ödem in der T2-gewichteten Aufnahme

5.7.3 Patientinnen mit chronisch entzündlicher oder immunsystemische Grunderkrankung

Einige Patientinnen wiesen zusätzlich zu den intramammären Befunden bekannte chronische Grunderkrankungen auf. Die genauen MR-Kriterien der einzelnen Patientinnen mit Herdbefunden finden sich in Tabelle 5.29, für die Patientin mit der Non-mass lesion in Tabelle 5.30.

Bei einer Patientin war seit vier Jahren eine HIV-Infektion bekannt. Zum Zeitpunkt der MRM erfolgte die Therapie mit Norvir 100 mg, Telzir 700 mg und Truvada 200 mg. Die Patientin klagte über neu aufgetretene mastopathische Beschwerden. Bei ihr betrug das CRP zum Zeitpunkt der Untersuchung 2,9 mg/l. Der Herd wurde als hochgradig suspekt (BI-RADS V) angesehen. Stanzbioptisch wurde ein Fibroadenom der linken Mamma festgestellt. Beispielbilder dieses Befundes sind in Abbildung 5.9 dargestellt.

Zehn Jahre vor der MR-Untersuchung wurde bei einer Patientin eine Lungensarkoidose erstdiagnostiziert. Aktuell erhielt die Patientin keine Therapie. Zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung betrug das CRP 2,1 mg/l. Der rechtsseitige Herd wurde entsprechend der Kriterien als maligne (BI-RADS V) eingeschätzt. Es erfolgte eine histologische Sicherung mittels BET und dabei erwies sich der Herd als ein invasiv-duktales Mammarkarzinom mit DCIS-Komponente.

Bei einer Patientin mit chronischer Sinusitis frontalis et maxillaris betrug das CRP zum Untersuchungszeitpunkt < 2 mg/l. Der rechtsseitige Herd wurde im MRT als abklärungsbedürftig aber vermutlich gutartig (BI-RADS III) bewertet. Die histologische Sicherung mittels diagnostischer Extirpation ergab ein Fibroadenom in einer mastopathisch veränderten Brust.

Von einer Patientin war eine rheumatoide Arthritis bekannt, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Prednisolon, Diclofenac und Azulfidine therapiert wurde. Die intramammäre Läsion wurde entsprechend der MRT-Kriterien als maligne (BI-RADS V) eingestuft. Zum Untersuchungszeitpunkt betrug das CRP 2,3 mg/l. Die histologische Sicherung ergab ein mäßig differenziertes invasiv-duktales Karzinom der rechten Mamma.

Bei einer weiteren Patientin war eine aktive Sklerodermie bekannt. Der Sklerodermiemarker Anti-SCL 70 war zum Untersuchungszeitpunkt > 200 U/ml bei einem Referenzbereich von < 15 U/ml; das CRP betrug 5,4 mg/l. Die Non-mass lesion der linken Brust wurde entsprechend der MRT-Kriterien als hochgradig suspekt (BI-RADS V) eingestuft. Die anschließende Stanzbiopsie ergab ein invasiv-duktales Karzinom mit muzinösen Anteilen.

Es war eine von diesen fünf intramammären Läsionen falsch positiv befundet worden. Alle Patientinnen wiesen zum Untersuchungszeitpunkt ein CRP im Normbereich auf.

Tabelle 5.29 MRT-Merkmale der Herdläsionen bei Patientinnen mit chronischer Erkrankung

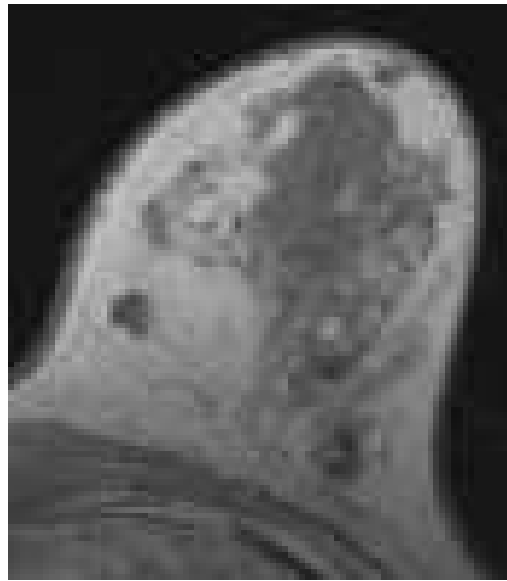
Merkmal	HIV-positive Patientin	Patientin mit Sarkoidose	Patientin mit chronischer Sinusitis	Patientin mit rheumatoider Arthritis
Konfiguration	irregulär	irregulär	lobuliert	irregulär
Berandung	irregulär	irregulär	glatt	irregulär
Nekrose	nein	ja	nein	nein
Hook-Sign	nein	nein	nein	nein
T1-Signal nativ	isointens	isointens	isointens	isointens
T2-Signal	isointens	hypointens	isointens	hypointens
Enhancement	heterogen	zentripetal	heterogen	heterogen
Initiale KM-Anreicherung	50 bis 100%	> 100%	< 50%	< 50%
Postinitiales KM-Verhalten	Plateau	Wash-Out	kontinuierlich	kontinuierlich
Ipsilaterales Gefäß	nein	zuführendes	nein	nein
Ipsilaterales Ödem	nein	ja	nein	nein
Begleitende Non-mass lesion	ja	nein	nein	ja
BI-RADS	V	V	III	V
Histologie	Fibroadenom	invasiv-duktales Mamma-Ca mit DCIS	Fibroadenom	invasiv-duktales Mamma-Ca ohne CIS
CRP in mg/l	2,9	2,1	<2,0	2,3
Befundung	falsch-positiv	richtig-positiv	richtig-negativ	richtig-positiv

Tabelle 5.30: MRT-Merkmale der Non-Mass Läsion der Patientin mit aktiver Sklerodermie

Merkmal		Merkmal	
Verteilungsmuster	diffus	Ipsilaterales Ödem	ja
Enhancement	heterogen	BI-RADS	V
Signalgebung in T2	isointens	Histologie	invasiv-duktales Karzinom
Initiale KM-Anreicherung	< 50%	CRP in mg/l	5,4
Postinitiales KM-Verhalten	Wash-Out	Befundung	richtig-positiv
Ipsilaterales Gefäß	nein		



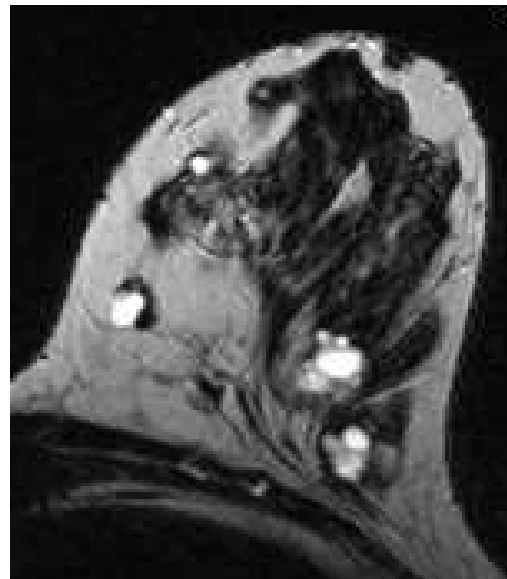
a)



b)



c)



d)

Abb. 5.9: ausgewählte Bilder des MRT-Befundes der linken Mamma der Patientin mit HIV und Fibroadenom. a) irregulär konfiguriert und berandeter isointenser Herd im nativen T1-Bild; b) zeigt die heterogene Kontrastmittelanreicherung mit mäßigem Signalanstieg eine Minute nach Kontrastmittelgabe; c) dazugehörige Subtraktion; d) isointenser Herd im T2-gewichteten Bild

6. Diskussion

6.1 Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei der Differenzierung maligner und benigner Läsionen

6.1.1 Herdförmige Veränderungen

Bei den ausgewerteten Merkmalen lässt sich zwischen morphologischen und dynamischen Kriterien unterscheiden. Morphologische Zeichen, die der Differenzierung maligner von benignen Läsionen dienen, sind Herdkonfiguration, Herdberandung, Herdnekrose und das Hook-Sign, welches auch unter dem Ausdruck Pectoralis-Anker geläufig ist. Nach Malich et al. eignet sich die Signalintensität im nativen T1-gewichteten Bild nicht als Differenzierungsmerkmal, da sich ein Großteil der Läsionen isointens zum umgebenden Gewebe darstellt (Malich et al. 2005). Auch in der vorliegenden Studie stellten sich die Mehrzahl (70,2%) der 141 Herdläsionen als isointens zum Drüsenparenchym im T1-gewichteten Nativbild dar. Die Signalintensität im T2-Bild wurde mit einbezogen, da mehreren Studien zufolge ein hypointenser Herd im T2-Bild gehäuft (74%) bei Malignität auftritt (Malich et al. 2005, Kuhl 2007a). Beurteilte dynamische Differenzierungskriterien sind das morphologische Enhancement, die visuelle initiale und postinitiale Signalanreicherung im Sinne des Signal-Zeit-Verhaltens.

Bei der Konfiguration eines Herdes gilt eine Irregularität als Zeichen für Malignität (Wedegärtner et al. 2001, Szabo et al. 2003, Yeh et al. 2003, Fischer et al. 2004, Lee et al. 2004, Kuhl 2007a). Eine runde oder ovaläre Form spricht eher für eine benigne Läsion. Von den 122 Patientinnen dieser Studie mit normalwertigem CRP zeigten 36,1% einen irregulären Herd. Bei den 19 Patientinnen mit einem erhöhten CRP traten mit 63,2% signifikant häufiger Herde irregulärer Konfiguration auf ($p=0,041$). Benigne Tumoren mit ihrem langsam kontinuierlichem Wachstum, oft ohne plötzliche Proliferationsschübe, verdrängen umliegendes Gewebe gleichmäßig. Maligne oder entzündliche Raumforderungen hingegen können lytische Enzyme freisetzen, die zunächst vor allem proteinaseempfindliche Strukturen wie Lymphbahnen angreifen. Dadurch kann ein irreguläres Wachsmuster entstehen. Aufgrund der Eigenschaft, sich entlang anatomischer Strukturen wie Nervenscheiden durch Vermittlung von Laminin- und Fibronectinrezeptoren auszubreiten, ist ein irreguläres Erscheinungsbild ebenso häufiger bei aggressiven beziehungsweise malignen Geschehen zu beschreiben. CRP-

Erhöhungen können durch Lyseprozesse und darauf folgende Vorgänge der Phagozytose sowie Infiltration getriggert werden. Irreguläre Konfigurationen intramammärer Tumoren können dadurch mit einem erhöhten Serum-CRP einhergehen. Es zeigte sich bei der Patientin mit HIV ein irregulär konfigurierter und begrenzter benigner Herd bei normalem CRP-Wert. Es ist möglich, dass die gestörte Immunabwehr eine sehr schnelle Proliferation des Fibroadenoms bewirkt, das sich deshalb irregulär konfiguriert darstellte. Umgekehrt kann ein erhöhter CRP-Wert beim Ausschluss anderer akuter oder chronischer Erkrankungen einen Hinweis auf Tumormalignität geben.

Ein typisch benignes Kriterium stellt eine glatte Berandung dar. Eine irreguläre oder spikulierte Begrenzung des Herdes gilt als malignomsuspekt (Fischer et al. 1999, Bick 2000, Wedegärtner et al. 2001, Kuhl 2007a). Entgegen der ursprünglich erwarteten Annahme, irreguläre oder spikulierte berandete Tumoren würden häufiger in der Gruppe der CRP-Erhöhung auftreten, lag kein statistischer Unterschied vor. Bei den Patientinnen mit CRP-Werten im Normbereich waren 73,8% der 122 Herde irregulär oder spikuliert berandet. Von den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren es 78,9% der 19 Herde ($p=0,781$). Dies kann der Verteilung des Studienkollektivs geschuldet sein, in dem sich nahezu gleichviele (42 Fälle) Herde bis maximal 10 mm Größe wie Herde größer 20 mm (39 Fälle) fanden. Bei den kleineren Herden kann die bildmorphologische Randbeurteilung aufgrund der geringen Größe erschwert sein.

Eine Nekrose im Zentrum eines proliferierenden Herdes entsteht durch ein sehr rasches Tumorwachstum, bei dem die Neoangiogenese des Tumors nicht mehr zur notwendigen Alimentation ausreicht (Teo et al. 2002). Daher kommt es zu einer Unterversorgung zentraler Tumoranteile. Zudem kann es durch den Verlust der Kontaktinhibition zur gegenseitigen Beeinträchtigung maligner Tumorzellen kommen. Gebiete, in denen es vermehrt zu Zelltod und Nekrose kommt, sind typischer Weise assoziiert mit einem sehr geringen vaskulären Volumen, wobei Areale mit einer geringen vaskulären Dichte nicht zwingend mit Nekrose assoziiert sein müssen (Bhujwalla et al. 2001). Zudem findet sich in unmittelbarer Nähe einer Nekrose eine erhöhte Gefäßwandpermeabilität und Ausschüttung des VEGF (vascular endothelial growth factor), welcher die Neovaskularisation anregt (Shweiki et al. 1992, Furman-Haran et al. 1996, Bhujwalla et al. 1999). Sie stellt sich in der T2-Wichtung aufgrund fehlender solider bei vermehrten liquiden Anteilen als hyperintens dar (Kuhl et al. 1999, Kawashima et al. 2002). Von 122 herdförmigen Läsionen der Patientinnen mit normalen CRP-Werten wiesen nur 26,2% eine Nekrose auf. Bei den 19 Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren es 42,1%. Jedoch zeigte sich dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,175

als nicht signifikant. Es ist allgemein anerkannt, dass eine Nekrose über die Aktivierung des Immunsystems zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins führt. Häufiger sind Nekrosen bei malignen Läsionen aufgrund der raschen Proliferation zu erwarten. Die Herdnekrose gilt als Zeichen höherer Malignität (Bick 2000). Jedoch ist es auch vorstellbar, dass es zum Untergang von Gewebe in rasch proliferierenden benignen Tumoren kommen kann. Es lässt sich nur von einer tendenziellen Korrelation sprechen. Dass sich kein signifikantes Ergebnis ergab, könnte an dem kleinen Stichprobenumfang der Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten liegen. Möglich ist auch, dass unterschiedliche Stadien und Größen einer Nekrose, die nicht einzeln erfasst wurden, zu einer unterschiedlich starken Aktivierung der Entzündungskaskaden führen.

Das Hook-Sign, unter dem man einen hakenförmigen Ausläufer zum und in den Musculus pectoralis versteht, gilt als typisch malignes Zeichen, muss aber nicht zwangsläufig bei einer malignen Läsion auftreten (Fischer et al. 2004, Fischer et al. 2005, Malich et al. 2005). Es ist denkbar, dass auf die Ausbildung des Hook-Sign auch die Lokalisation des Tumors Einfluss hat. Ein dem Musculus pectoralis nahe liegender Tumor könnte bereits in einem kleineren Tumorstadium und bei niedrigerer Malignität zur Ausbildung eines Hook-Sign führen als ein Malignom nahe der Kutis. 18,2% der 121 Herde der Patientinnen zeigten ein Hook-Sign. Bei den 19 Frauen mit einem erhöhten CRP fand sich in 36,8% der Fälle ein Hook-Sign. Dies entspricht trotz nicht gegebener statistischer Signifikanz ($p=0,073$) der Tendenz, dass sich bei Patientinnen mit erhöhtem CRP-Wert häufiger ein Kontakt zum Pektoralismuskel finden lässt und es somit zu potentiellen systemischen Reaktionen kommt. Das morphologische Korrelat des Hook-Sign besteht aus desmoplastischem gefäßführenden Stromagewebe (Bässler 1997, Malich et al. 2005). Dies können sowohl miteinbezogene Gefäße des gesunden Brustparenchyms oder auch pathologische durch Neovaskularisation entstandene Tumorgefäße sein. Aufgrund dieser Stromareaktion, welche vor allem häufig bei invasiven Karzinomen auftritt, ist eine Aktivierung des Immunsystems anzunehmen, die mit einer Erhöhung des CRP-Wertes einhergehen könnte. Insgesamt konnte diese Vermutung nicht sicher bestätigt werden, prospektive Betrachtungen hinsichtlich des Auftretens eines Hook-Sign und etwaiger Systemreaktionen könnten aussagekräftiger sein.

Im T2-Bild stellt sich ein maligner Herd, so in der Literatur beschrieben, zumeist hypointens dar, während ein benigner Herd sowohl iso- als auch hyperintens erscheinen kann (Fischer et al. 2004, Fischer et al. 2005, Malich et al. 2005, Kuhl 2007a). In der Studie von Malich et al. stellten sich 74% der malignen Herde hypointens dar (Malich et al. 2005). Die Signalintensität ist laut Malich et al. nur ein schwaches Malignitätskriterium (Malich et al. 2005). In der

vorliegenden Studie stellte sich bei 86,0% der Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich der Herd hypo- oder isointens zum Drüsenparenchym dar. Bei den 19 Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren es 89,5%. Somit zeigte sich bei erhöhten CRP-Werten kein häufigeres Auftreten hypointenser Läsionen im T2-Bild ($p=1,0$). Eine Ursache dafür könnte sein, dass der Tumor in seiner Gesamtheit betrachtet wurde, im Gegensatz zu Malich et al., die nur die anreichernden Areale betrachteten (Malich et al. 2005). Dies könnte letztlich zu einer vermehrten Beschreibung hypointenser Areale in der T2-Wichtung durch Einbeziehung nicht anreichernder, beispielsweise fibröser Bezirke geführt haben und damit zu einer verminderten Signifikanz.

Neben den morphologischen Kriterien gibt es dynamische Merkmale, die bei der Differenzierung von benignen und malignen Läsionen von Bedeutung sind. Ein wichtiges Kriterium stellt das Enhancement eines Herdes dar. Ein zentripetales Enhancement, bei dem das Kontrastmittel zunächst in der Peripherie des Herdes anreichert und sich dann nach zentral ausbreitet, gilt als wichtiges Malignitätskriterium. Ebenfalls ein Zeichen für Malignität ist eine heterogene Kontrastmittelanreicherung. Ein zentrifugales Enhancement kombiniert mit einer homogenen Anreicherung spricht für eine benigne Läsion (Fischer et al. 1999, Bick 2000, Fischer 2000, Fischer et al. 2005, Malich et al. 2005, Schnall et al. 2006, Kuhl 2007a). Bei den Patientinnen mit normalen CRP-Werten reicherten 48,8% der Läsionen heterogen an und 32,2% zentripetal. Somit reicherten 81,0% suspekt an. Von den 19 Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten zeigten insgesamt 94,7% eine suspekte Anreicherung (heterogen 73,7%, zentripetal 21,0%). Trotz einer Differenz von knapp 14 Prozentpunkten zeigte sich mit $p=0,26$ kein signifikanter Unterschied. Eine Ursache hierfür könnte in dem geringen Stichprobenumfang liegen, der für eine Differenzierung in vier Unterkategorien zu klein ist.

Ein etabliertes dynamisches Beurteilungskriterium ist das initiale Kontrastmittelverhalten der Läsion nach Kontrastmittelgabe. Dabei wird ein Signalanstieg um mehr als 100% innerhalb der ersten zwei bis drei Minuten als typisches malignes Zeichen betrachtet, welches auch als Wash-In bezeichnet wird. Eine mäßige Anreicherung um 50 bis 100% ist ebenfalls malignomverdächtig, jedoch unspezifisch. Eine frühe Signalintensitätszunahme um weniger als 50% spricht für eine benigne Läsion (Kaiser und Zeitler 1989, Kaiser 1993, Frouge et al. 1994, Sherif et al. 1997, Viehweg et al. 1998, Fischer et al. 1999, Fischer et al. 2005, Malich et al. 2005, Kuhl 2007a). Die 121 Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich reicherten zu 47,9% über 100% der Ausgangssignalintensität an. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren es mit 84,2% von 19 Läsionen wesentlich mehr, die ein initiales

Wash-In zeigten. Für diesen Unterschied konnte mit $p=0,011$ eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Demzufolge konnte bei dem Beurteilungskriterium des initialen Enhancement eine signifikante Häufung des für Malignität sprechenden Wash-In bei Herden von Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten nachgewiesen werden.

Weiterhin wurde das postinitiale Kontrastmittelverhalten der Läsion beurteilt. Für Malignität spricht hierbei vor allem ein starker Signalabfall nach einer starken initialen Signalanreicherung. Dies wird als Wash-Out bezeichnet. Geringer malignomsuspekt ist das Plateau-Phänomen, bei dem es zu einem Sistieren der Signalanreicherung auf einem hohen, konstanten Niveau kommt (Kuhl 2007a, Kaiser 1993, Sherif et al. 1997, Fischer et al. 1999, Bick 2000, Fischer et al. 2005, Malich et al. 2005). Bei den 121 Herden der Patientinnen mit normalwertigem CRP zeigte sich in 48,8% ein Wash-Out und in 22,3% ein Plateau-Phänomen. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten kam es in 68,4% zu einem Wash-Out und in 26,3% zu einem Plateau-Phänomen. Für diesen Unterschied konnte jedoch mit $p=0,059$ keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Es lässt sich von einer Tendenz sprechen, dass es bei Herden von Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten zu einem häufigeren Auftreten malignitätsspezifischer Kriterien der initialen und postinitialen Kontrastmittelanreicherung kommt. Die Ursache hierfür könnte zum Einen in der verstärkten Neoangiogenese rasch proliferierender Tumore liegen. Zum Anderen kann auch eine Entzündung zu einer verstärkten Vaskularisierung und somit zu einem stärkeren Wash-In und Wash-Out führen. Sowohl Entzündung als auch rasches, oft malignes Wachstum können als Verursacher des CRP-Anstieges bei diesen Veränderungen in Frage kommen. Dynamische Kriterien, die für Malignität sprechen, treten gehäuft bei Herden von Patientinnen auf, bei denen sich eine CRP-Erhöhung nachweisen lässt. Daraus lässt sich schließen, dass tumorgetriggerte biochemische Prozesse zu einer Ausschüttung von VEGF und unspezifischen Mediatoren führen, welche einen Anstieg des C-reaktiven Proteins bewirken oder dass bei benigner Histologie systemisch entzündliche Veränderungen bestehen können. Zusammenfassend für MRT-Kriterien bei herdförmigen Läsionen lässt sich sagen, dass für zwei der acht malignomtypischen Kriterien eine statistische Signifikanz besteht. Dabei handelt es sich um die irreguläre Herdform und einen starken initialen Signalanstieg (Wash-In). Für das Hook-Sign und suspekte Signal-Zeit-Kurven lässt sich ebenso eine deutliche Häufung bei Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten feststellen. Die Frage wäre hier, in wie weit ein größerer Stichprobenumfang vor allem in der Gruppe der Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten das Ergebnis verändern würde. Somit wäre es möglich das CRP für fragliche Fälle als ergänzendes diagnostisches Hilfsmittel heranzuziehen. Eine auch nachfolgende,

detaillierte Anamnese ist in den Fällen eines erhöhten CRP-Wertes und benigner Histologie bei malignomsuspekten Eigenschaften zu empfehlen.

6.1.2 Non-Mass Läsionen

Auch bei der Beschreibung von Non-mass lesions gibt es Merkmale, die für einen benignen Prozess sprechen und andere, die eher auf ein malignes Geschehen hinweisen. Allerdings gibt es bei der Betrachtung von Non-mass lesions im Gegensatz zu den als Mass lesions bezeichneten Herden kein standardisiertes Schema (Tozaki und Fukuda 2006, Sakamoto et al. 2008). Viele der in dieser Studie betrachteten Merkmale lehnen sich daher an der Charakterisierung für Mass lesions an.

Die Verteilung der Non-mass lesion stellt ein Äquivalent zum morphologischen Merkmal der Herdkonfiguration dar. Hierbei wird bei einer linearen oder multiplen Verteilung eher ein benignes Geschehen angenommen, während es bei malignen Geschehen eher zu einer segmentalen oder dukalen Verteilung kommt (Lieberman et al. 2002, Tozaki und Fukuda 2006, Sakamoto et al. 2008). Es zeigten sich zu 4,8% eine lineare, zu 52,4% eine fokale, dukale oder segmentale Verteilung und zu 42,8% eine regionale oder diffuse Verteilung bei den Patientinnen mit CRP-Werten im Normbereich. Bei den Patientinnen, die eine CRP-Werterhöhung aufwiesen, waren 33,3% der Non-mass lesions duktal und 66,7% regional oder diffus verteilt. Es könnte eine unspezifische nicht auffällige lokale Entzündung eher zu regionaler diffuser Mehranreicherung führen. Für dieses Merkmal der Verteilung ergab sich mit $p=0,641$ kein signifikanter Unterschied. Da sich jedoch in den bereits genannten Studien die Verteilung der Non-mass lesions als gutes Unterscheidungskriterium zwischen benignen und malignen Läsionen bewiesen hat, ist davon auszugehen, dass hier kein deutlicher Nachweis aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs, vor allem im Verhältnis gesehen zu den Varianten der Merkmalsausprägung, möglich war. Es besteht auch die Möglichkeit, dass bei angenommener guter Spezifität dieses Merkmals für Malignität es nicht zu einer Häufung malignitätstypischer Ausprägungen bei erhöhten CRP-Werten kommt.

Wie bei Herden wird auch bei Non-mass lesions die Signalgebung im T2-Bild beurteilt; angelehnt daran wird ebenfalls eine hypointense Signalgebung als typisch für einen malignen Prozess angenommen (Lieberman et al. 2002, Fischer et al. 2005, Kuhl 2007a). Bei den Patientinnen mit normalen CRP-Werten stellten sich 85,7% der Non-mass lesions als hypo- oder isointens und 14,3% als hyperintens dar. Die Non-Mass Läsionen der Patientinnen mit

erhöhtem CRP stellten sich alle drei isointens dar. Mit $p=1,0$ bestand kein signifikanter Unterschied. In nur drei Fällen waren die CRP-Werte erhöht und somit keine suffiziente statistische Bewertung gegeben. Allerdings war ein Großteil (66,7%) der Non-mass lesions multipel verteilt, was vermuten lässt, dass es weniger bindegewebiges Stroma gibt und somit die Non-Mass Läsionen weniger hypointens erscheinen. Zudem besteht durch die multiple Verteilung eine erschwerte Intensitätsbeurteilung im Vergleich zu einem nodulären Befund. Letztlich bleibt unsicher, ob sich diese Verteilung bei einem größeren Patientenkollektiv ändern würde.

Als sehr gutes Kriterium zur Unterscheidung zwischen einem benignen oder malignen Geschehen hat sich das Enhancement der Non-mass lesion erwiesen. Eine heterogene Kontrastmittelanreicherung zeigt sich häufiger (80%) bei malignen Geschehen, während eine homogene Anreicherung vermehrt (62,5%) bei benignen Prozessen vorkommt (Tozaki und Fukuda 2006, Sakamoto et al. 2008). Bei den Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich stellten sich 23,8% der 21 Non-mass lesions als homogen und 76,2% als heterogen beziehungsweise irregulär anreichernd dar. Bei den drei Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten war dieses Merkmal ähnlich verteilt: ein Drittel der Non-mass lesions stellten sich homogen, zwei Drittel heterogen kontrastiert dar. Der p-Wert war gleich 1,0 und es bestand somit kein signifikanter Unterschied. Jedoch kann ein möglicher Unterschied aufgrund der geringen Zahl erfasster Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten nicht sicher ausgeschlossen werden. Auch in der Studien von Tozaki und Fukuda wurde nur eine geringe ($n=30$) Fallzahl betrachtet (Tozaki und Fukuda 2006).

Die Einschätzung des visuellen initialen Kontrastmittelverhaltens ist dem der Herde entlehnt (Fischer et al. 2005, Kuhl 2007a). Ein starker Signalanstieg von $>100\%$ wird als sehr spezifisch für Malignität angesehen, allerdings trat dies bei keiner der 24 Non-mass lesions auf. Ein Signalanstieg zwischen 50 und 100% ist malignitätsverdächtig. 47,6% der Non-mass lesions der 21 Patientinnen mit normalen CRP-Werten wiesen einen solchen auf. Die Übrigen 52,4% zeigten initial einen geringen Signalanstieg. In der Gruppe der Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten hatten alle drei Non-mass lesions einen Signalanstieg $<50\%$. Es ergab sich mit $p=0,239$ keine Signifikanz. Ähnlich verhält es sich mit dem postinitialen Kontrastmittelverhalten. Auch dies wurde der Beurteilung der Herde entlehnt (Fischer et al. 1999, Malich et al. 2005, Kuhl 2007a). Typische Malignitätskriterien sind ein Wash-Out oder Plateau-Phänomen. Bei den Patientinnen mit normalen CRP-Werten wiesen 71,4% der 21 flächigen Anreicherungen ein kontinuierliches Kontrastmittelverhalten auf, 23,8% zeigten ein Plateau-Phänomen und 4,8% ein Wash-Out. In der Gruppe der Patientinnen mit erhöhten

CRP-Werten wiesen drei der drei Non-mass lesions ein kontinuierliches Signal-Zeit-Verhalten auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=1,0$).

Auch andere Studien zeigten bereits eine nur geringe Bedeutung der dynamischen Beurteilungskriterien bei der Einschätzung der Malignität von Non-mass lesions (Lieberman et al. 2002, Jansen et al. 2008). Trotz niedriger Fallzahlen bestätigen die vorliegenden Daten die Studienlage. DCIS verfügen über eine andere Art der Gefäßversorgung als invasive Karzinome (Lieberman et al. 2002). So zeigten bei Liberman et al. 70% aller Karzinome ein Wash-Out, aber nur 9% aller DCIS (Lieberman et al. 2002). Daher wäre denkbar, dass flächige Anreicherungen generell eine andere Gefäßversorgung besitzen. Ein gezielter Vergleich der Gefäßversorgung von Non-Mass Läsionen könnte Aufschluss geben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für keines der betrachteten Differenzierungskriterien zur Beurteilung einer Non-mass lesion ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Da nur drei der 24 Non-Mass Veränderungen einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen, ist keine zuverlässige statistische Aussage möglich. Um auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und dem Auftreten typisch maligner Zeichen einer Non-Mass Läsion zu prüfen, sollten diese Merkmale in einem größeren Patientenkollektiv betrachtet werden. Weiterhin ist zu sagen, dass keine Häufung von malignen Histologien bei herdbegleitender oder alleiniger Non-Mass Läsion in der Gruppe mit erhöhten CRP-Werten aufgetreten ist ($p=0,577$). Ebenso trat bei nur zwei Mastitiden im gesamten Patientenkollektiv keine Häufung entzündlicher Veränderungen in den Fällen erhöhten CRP-Wertes beziehungsweise in der Gruppe der Non-Mass Läsionen auf. Es ist kein Zusammenhang zwischen der Dignität einer Non-mass lesion und dem CRP-Wert nachweisbar. Der vermuteten Wert des C-reaktiven Proteins als zusätzlicher diagnostischer Marker, insbesondere bei indifferenter Morphologie und Kinetik der Non-Mass Läsion, lässt sich daher nicht bestätigen.

6.1.3 Veränderungen des umliegenden Gewebes

Ein Merkmal, dass sich oft in der Umgebung von malignen Läsionen nachweisen lässt, ist ein prominentes zuführendes Gefäß (Mahfouz et al. 2001, Fischer et al. 2005, Malich et al. 2005, Fischer et al. 2006). Allerdings ist anzumerken, dass es sich bei diesem Merkmal nur um ein geringgradig mit Malignität assoziiertes Kriterium handelt (Malich et al. 2005). Da ein invasives Wachstum häufig assoziiert ist mit einer verstärkten Neovaskularisation, um die Versorgung des heranwachsenden Tumors zu gewährleisten, deuten auch

Gefäßveränderungen in der Umgebung des Herdes oder der Non-mass lesion auf ein malignes Geschehen hin. Sie können als kräftige anreichernde Gefäße oder auch direkt zuführende Gefäße in Erscheinung treten. Der Zusammenhang liegt in der verstärkten Neoangiogenese maligner Läsionen, welche eine wichtige Voraussetzung für deren weiteres lokales Wachstum und Fähigkeit zur Metastasierung ist (Weidner et al. 1991, Buadu et al. 1996, Furman-Haran et al. 2005, Fischer et al. 2006). Zudem werden vorhandene Blutgefäße in das Tumorstadium miteinbezogen, so dass sie zur Nährstoffversorgung des Tumors beitragen. Befunde von Patientinnen ohne CRP-Werterhöhung wiesen nur in 24,8% ein zuführendes Gefäß auf, während es bei den Patientinnen mit einem erhöhten CRP 50,0% waren. Mit $p=0,021$ zeigte sich eine statistisch signifikante Häufung dieses Zeichens bei CRP-Werterhöhung. Die Annahme, dass es zu einer Häufung maligner Zeichen in der Gruppe der Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten kommt, wurde untermauert. Das Merkmal des zuführenden Gefäßes ist aufgrund seines engen Zusammenhangs zur allgemeinen Neovaskularisation maligner Tumore und damit zu den Zeichen des Wash-In und Wash-Out, welche als sehr sensitiv für Malignität gelten, auch als spezifisch zu vermuten.

Additiv wurde die Häufigkeit eines perifokalen beziehungsweise ipsilateralen Ödems betrachtet. Es wird bei malignen Tumoren unter anderem dadurch bedingt, dass Kapillaren, die durch Tumorneoangiogenese entstanden sind, eine weniger intakte Basalmembran besitzen, die den Durchtritt von Plasmaproteinen erleichtert. Außerdem kommt es bei malignen Prozessen zu einer vermehrten Bildung von VEGF, was wiederum die Neoangiogenese und die Durchlässigkeit der Kapillaren beeinflusst (Sunderkotter et al. 1994, Brown et al. 1999). Ein Ödem kann auch aufgrund massiver Tumordinfiltration hervorgerufen werden (Renz et al. 2008). Dieses Zeichen zeigte eine gute Spezifität bezüglich Malignität einer Läsion (Fischer et al. 2004, Malich et al. 2005). Ein ipsilaterales Ödem war bei 44,8% der Patientinnen mit einem CRP-Wert im Normbereich vorhanden. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren es 63,6%. Dennoch konnte für diesen Unterschied mit einem $p=0,113$ keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Als Ursache hierfür ist vermutlich die geringe Gesamtanzahl der Patientinnen zu sehen. Es bleibt offen, ob sich vielleicht in einer größeren Gruppe eine Signifikanz für dieses Merkmal nachweisen lassen würde. Zumindest besteht ein tendenzieller Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und dem Vorhandensein eines begleitenden Ödems trotz nicht vermehrten Auftretens maligner Befunde bei erhöhtem CRP-Wert ($p=0,885$, Odds Ratio=1,094). Die Ursache hierfür besteht darin, dass auch Entzündungen, nicht nur tumoröse Veränderungen, welche ein Ödem verursachen, selbst zu einer CRP-Erhöhung führen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten häufiger malignitätstypische MRT-Kriterien auftraten. Als Ursache hierfür wird am ehesten der maligne Prozess angesehen, welcher zu einer unspezifischen Immunreaktion und damit zu einer vermehrten Synthese des C-reaktiven-Proteins führt. Mehrere Studien zeigten bereits, dass allein das Vorhandensein eines Malignoms, im Besonderen bei Invasivität und vorhandenen Metastasen, zu einer CRP-Erhöhung führen kann (Coombes et al. 1977, Ballou und Kushner 1992, Erlinger et al. 2004, Al Murri et al. 2006, Helzlsouer et al. 2006). Dies gilt auch für die bereits erörterten MR-Kriterien. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass Erhöhungen des C-reaktiven-Proteins auf eventuell nicht vorab eruierbare entzündliche Prozesse zurückzuführen waren. So lässt sich nicht abschließend klären, ob es aufgrund einer unspezifischen mit CRP-Erhöhung einhergehenden Entzündung zu einer Häufung maligner Zeichen im Sinne einer unspezifischen Mitreaktion der Mamma kommt oder ob der Tumor selbst die CRP-Erhöhung verursacht.

6.2 Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei der bildmorphologischen Dignitätseinschätzung einer Läsion

Bei der Betrachtung der Befunde von Patientinnen mit anamnestischen Angaben bezüglich einer Entzündung der Brust zeigte sich, dass der CRP-Wert keinen Einfluss auf die Diagnose hatte. Sowohl die beiden Patientinnen mit einem CRP im Normbereich als auch die beiden anderen mit einem erhöhten CRP-Wert wurden richtig befundet. Es lässt sich aber feststellen, dass die erhöhten CRP-Werte bei den zwei Patientinnen gemessen wurden, bei denen sich eine Entzündung der Brust respektive ein inflammatorisches Mammakarzinom mit begleitender Nekrose und lymphoplasmazellulären Infiltraten bestätigten. Bei den beiden Patientinnen mit einer fibrös-zystischen Mastopathie und mit einem inflammatorischen Mammakarzinom ohne begleitende Infiltrate betrug der CRP-Wert $<2,0\text{mg/l}$. Die Ursache der CRP-Erhöhung wird in den vorhandenen Infiltraten vermutet, welche sowohl im Fall der Entzündung als auch bei der Patientin mit inflammatorischem Mammakarzinom nachgewiesen wurden. Auch die begleitende Nekrose unterscheidet diesen Befund von dem der anderen Patientin mit inflammatorischem Mammakarzinom ohne CRP-Erhöhung. Sowohl entzündliche und tumoröse Infiltrate als auch eine begleitende Nekrose führen letztlich zu einer stärkeren Immunantwort und damit früher und häufiger zu einem CRP-Anstieg.

Es stand die Frage, ob ein erhöhter CRP-Wert zu einer Veränderung von MR-mammographischen Befunden und damit zu einer Beeinflussung der Befundung führen kann. Bei Patientinnen mit einer anamnestischen Entzündung der Brust wurden zwei von vier Befunden richtig-positiv und zwei richtig-negativ gestellt, von denen jeweils immer eine Patientin ein erhöhtes und die andere ein normalwertiges CRP hatte. Es gab keine Fehleinschätzung. Patientinnen, die unter einer chronischen Grunderkrankung wie zum Beispiel chronische Sinusitis litten, wurden in einem von fünf Fällen falsch-positiv befundet. Die anderen vier wurden richtig-positiv befundet. In allen fünf Fällen war das CRP im Normbereich.

Es gab in dieser Gruppe zusammenfassend nur 2 Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten. Diese waren richtig-positiv und richtig-negativ befundet wurden. Trotz ausführlicher Recherche konnte keine andere Ursache für die Erhöhung des C-reaktiven-Proteins als die mastopathische beziehungsweise maligne Mammaveränderung gefunden werden. Hier könnte sowohl die in beiden Fällen nachgewiesenen Entzündungsinfiltrate als auch im Fall des Karzinoms der Tumor selbst ursächlich sein. Es existieren zurzeit zwei Theorien, die diskutiert werden. Die Erste geht davon aus, dass es aufgrund der Entzündung zu einer exzessiven Zellproliferation kommt, welche eine Kaskade aktiviert, die letztlich zu irreversiblen DNA-Schäden führen kann und somit die Entstehung von Krebs begünstigt (Coussens und Werb 2002, Helzlsouer et al. 2006). Die zweite Theorie sieht die Immunantwort als Konsequenz des eigentlichen Tumorwachstums (Hashimoto et al. 2005). Bis heute bleibt ungeklärt, ob die Entzündung selbst Krebs verursacht oder nur als Folge entsteht (Siemes et al. 2006). Die grundlegende These, dass Entzündung mit Krebs assoziiert ist, ist jedoch allgemein akzeptiert, obwohl sie wegen gegensätzlicher Studienergebnisse weiterhin unbewiesen bleibt (Mahmoud und Rivera 2002, Platz et al. 2004, Ito et al. 2005, Zhang et al. 2005). Auch für das Mammakarzinom gibt es diverse Studienergebnisse. In der Studie von Trichopoulos et al. zeigte sich ein Mangel des CRP-Wertes als diagnostischer Marker für Brustkrebs im Gegensatz zu Tumoren der Leber, Lunge, Haut, Nieren, Lymphomen oder Leukämien (Trichopoulos et al. 2006). Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen auch andere Studien (Robertson et al. 1991, Zhang et al. 2007). Auch in dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten von erhöhten CRP-Werten in der Population maligner und benigner Veränderungen festgestellt werden. Al Murri et al. konnten eine deutliche Assoziation zwischen hohen CRP-Werten und einem schlechten krebsspezifischen Überleben nachweisen (Al Murri et al. 2006). Dazu kann diese Studie jedoch keine Auskunft geben, da keine Verlaufsbeobachtung der Tumorpatientinnen erfolgte.

Eine Frage war, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines erhöhten CRP-Wertes und der Häufigkeit maligner invasiver im Vergleich zu malignen nicht-invasiven Läsionen gab.

Bei Patientinnen mit normalwertigem CRP waren 88 von 96 (91,7%) Läsionen invasiv. Bei den Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten waren es 13 von 15 (86,7%). Somit zeigte sich, dass es hingegen der ursprünglichen Annahme nicht zu einer Häufung invasiver Malignome bei Patientinnen mit erhöhten CRP-Werten kam. Die statistische Analyse ergab allerdings ein erhöhtes Risiko für Invasivität bei gleichzeitig erhöhtem CRP-Wert von 27,3%. Das ist jedoch irrelevant, da mit einem p-Wert von 0,826 keine Signifikanz besteht. Es wäre möglich, dass sich in einer größeren Stichprobe eine Gleichverteilung nachweisen lässt.

7. Schlussfolgerung

Ziel dieser Studie war es die Bedeutung des C-reaktiven Proteins als möglichen additiven Parameter in der Beurteilung MR-mammographischer Befunde zu untersuchen. Des Weiteren sollte an erhöhten CRP-Werten der Einfluss unspezifischer Entzündung auf die Häufung malignitätstypischer MRT-Kriterien untersucht werden.

Für die malignitätstypischen MR-Zeichen irreguläre Herdkonfiguration, Wash-In und zuführendes Gefäß konnte eine signifikante Korrelation zu erhöhten CRP-Werten festgestellt werden. Für das postinitiale dynamische Enhancement und das Hook-Sign konnte eine tendenzielle Häufung bei erhöhten CRP-Werten beschrieben werden.

In der Untersuchung histologischer Eigenschaften konnte kein signifikanter Zusammenhang zu erhöhten CRP-Werten nachgewiesen werden. Somit kann auch das Ergebnis anderer Studien, welche eine Korrelation zwischen Malignität und Erhöhung des C-reaktiven Proteins nachgewiesen haben, nicht bestätigt werden.

Die Betrachtung von Patientinnen mit einer auffälligen Anamnese bezüglich Mastitis oder chronischer Entzündung ergab keine Beeinflussung der Befundung durch erhöhte CRP-Werte. Eine routinemäßige CRP-Bestimmung ist nicht anzustreben. Eine gezielte prospektive Studie, um einen Zusammenhang zwischen einer anamnestisch detailliert zu erfragenden unspezifischen Entzündung oder kurzfristig zurückliegenden Intervention außerhalb der Mammæ und vermehrt vorkommenden malignitätsspezifischen MRT-Merkmalen zu untersuchen, wäre sinnvoll.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. 2006. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 94 (2):227-230.
- Ballou SP, Kushner I. 1992. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med*, 37:313-336.
- Bässler R. 1997. Mamma. In: (Hrsg) RW, Hrsg. *Pathologie Bd4*. 1te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 135-365.
- Bhujwalla ZM, Artemov D, Glockner J. 1999. Tumor angiogenesis, vascularization, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*, 10 (2):92-103.
- Bhujwalla ZM, Artemov D, Natarajan K, Ackerstaff E, Solaiyappan M. 2001. Vascular differences detected by MRI for metastatic versus nonmetastatic breast and prostate cancer xenografts. *Neoplasia*, 3 (2):143-153.
- Bick U. 2000. [Typical and unusual findings in MR mammography]. *Rofo*, 172 (5):415-428.
- Bloch F. 1946. Nuclear induction. *Phys Rev*, 69:127-136.
- Blood CH, Zetter BR. 1990. Tumor interactions with the vasculature: angiogenesis and tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta*, 1032 (1):89-118.
- Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. 1995. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*, 197 (3):743-747.
- Bone B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B. 1996. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol*, 37 (2):208-213.
- Brown LF, Guidi AJ, Schnitt SJ, Van De Water L, Iruela-Arispe ML, Yeo TK, Tognazzi K, Dvorak HF. 1999. Vascular stroma formation in carcinoma in situ, invasive carcinoma, and metastatic carcinoma of the breast. *Clin Cancer Res*, 5 (5):1041-1056.
- Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S, Ohno S. 1996. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology*, 200 (3):639-649.
- Colley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA. 1983. Early time course of the acute phase protein response in man. *J Clin Pathol*, 36 (2):203-207.

- Coombes RC, Powles TJ, Neville AM. 1977. Evaluation of biochemical markers in breast cancer. *Proc R Soc Med*, 70 (12):843-845.
- Coussens LM, Werb Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature*, 420 (6917):860-867.
- Ellman R, Moss SM, Coleman D, Chamberlain J. 1993. Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: ten year findings. *Br J Cancer*, 68 (1):208-212.
- Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. 2004. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *Jama*, 291 (5):585-590.
- Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Malich A, Kaiser WA. 2005. Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study. *Invest Radiol*, 40 (7):430-435.
- Fischer DR, Malich A, Wurdinger S, Boettcher J, Dietzel M, Kaiser WA. 2006. The adjacent vessel on dynamic contrast-enhanced breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 187 (2):W147-151.
- Fischer DR, Baltzer P, Malich A, Wurdinger S, Freesmeyer MG, Marx C, Kaiser WA. 2004. Is the "blooming sign" a promising additional tool to determine malignancy in MR mammography? *Eur Radiol*, 14 (3):394-401.
- Fischer U. 2000. *Lehratlas der MR-Mammographie*. 1te Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Fischer U, Kopka L, Grabbe E. 1999. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*, 213 (3):881-888.
- Fischer U, von Heyden D, Vosschenrich R, Vieweg I, Grabbe E. 1993. [Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast]. *Rofo*, 158 (4):287-292.
- Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH, Santoro EJ. 1995. Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*, 196 (1):143-152.
- Folkman J. 1990. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*, 82 (1):4-6.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. 1998. Genetic heterogeneity and penetrance

- analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 62 (3):676-689.
- Fornage BD, Toubas O, Morel M. 1987. Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer*, 60 (4):765-771.
- Fournier DV, Kuttig H, Kubli F, Prager P, Stolpe H, Maier A, Huter J. 1976. [Growth velocity of breast carcinoma and radiographic "early diagnoses"]. *Strahlentherapie*, 151 (4):318-332.
- Frouge C, Guinebretiere JM, Contesso G, Di Paola R, Blery M. 1994. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. *Invest Radiol*, 29 (12):1043-1049.
- Furman-Haran E, Margalit R, Grobgeld D, Degani H. 1996. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging reveals stress-induced angiogenesis in MCF7 human breast tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93 (13):6247-6251.
- Furman-Haran E, Schechtman E, Kelcz F, Kirshenbaum K, Degani H. 2005. Magnetic resonance imaging reveals functional diversity of the vasculature in benign and malignant breast lesions. *Cancer*, 104 (4):708-718.
- Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, Bennett LM, Haugen-Strano A, Swensen J, Miki Y, et al. 1994. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*, 266 (5182):120-122.
- Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. 1995. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology*, 196 (2):415-419.
- Goedde TA, Frykberg ER, Crump JM, Lay SF, Turetsky DB, Linden SS. 1992. The impact of mammography on breast biopsy. *Am Surg*, 58 (11):661-666.
- Grimes DA, Lobo RA. 2002. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 100 (6):1344-1353.
- Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. 1990. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 250 (4988):1684-1689.
- Haller U, Hepp H, Winter R. 2002. [Breast diagnosis: new acquisitions and developments]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 42 (4):183-184.
- Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV. 1993. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology*, 187 (2):493-501.

- Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, Yamaoka T, Iwatani Y, Akazawa K, Takenaka K. 2005. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 103 (9):1856-1864.
- Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. 2006. C-reactive protein levels and subsequent cancer outcomes: results from a prospective cohort study. *Eur J Cancer*, 42 (6):704-707.
- Heywang-Köbrunner SH. 2003. *Bildgebende Mammadiagnostik*. 2te Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. 1997. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*, 24 (2):94-108.
- Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J. 1986. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr*, 10 (2):199-204.
- Hillyard JW, Keyser JW, Newcombe RG, Webster DJ, Teasdale C, Fifield R, Watkins GL, Fish R, Worwood M, Groom G. 1982. Biochemical aids to the staging of breast cancer. *Clin Biochem*, 15 (1):9-12.
- Hulka CA, Smith BL, Sgroi DC, Tan L, Edmister WB, Semple JP, Campbell T, Kopans DB, Brady TJ, Weisskoff RM. 1995. Benign and malignant breast lesions: differentiation with echo-planar MR imaging. *Radiology*, 197 (1):33-38.
- Hussain Z, Roberts N, Whitehouse GH, Garcia-Finana M, Percy D. 1999. Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology. *Br J Radiol*, 72 (855):236-245.
- Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi K, Wakai K, Kojima M, Ozasa K, Watanabe Y, Kawado M, Hashimoto S, Suzuki S, Tokudome S, Toyoshima H, Hayakawa N, Kato K, Watanabe M, Ohta Y, Maruta M, Tamakoshi A. 2005. Colorectal cancer and serum C-reactive protein levels: a case-control study nested in the JACC Study. *J Epidemiol*, 15 Suppl 2:S185-189.
- Jansen SA, Fan X, Karczmar GS, Abe H, Schmidt RA, Giger M, Newstead GM. 2008. DCEMRI of breast lesions: is kinetic analysis equally effective for both mass and nonmass-like enhancement? *Med Phys*, 35 (7):3102-3109.
- Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, Secreto G, Amiano P, Bingham S, Boeing H, Bueno de Mesquita HB, Chang-Claude J, Clavel-Chapelon F, Fournier A, van Gils CH, Gonzalez CA, Gurrea AB, Critselis E, Khaw KT, Krogh V, Lahmann PH, Nagel G, Olsen A, Onland-Moret NC, Overvad K, Palli D, Panico S, Peeters P,

- Quiros JR, Roddam A, Thiebaut A, Tjonneland A, Chirlaque MD, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tumino R, Vineis P, Norat T, Ferrari P, Slimani N, Riboli E. 2005. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*, 97 (10):755-765.
- Kaiser W. 1985. MRI of the female breast. First clinical results. *Arch Int Physiol Biochim*, 93 (5):67-76.
- Kaiser W, Zeitler E. 1986a. [Nuclear resonance tomography of the breast--diagnosis, differential diagnosis, problems and solutions. I. Study procedures]. *Rofo*, 144 (4):459-465.
- Kaiser W, Zeitler E. 1986b. [Nuclear magnetic resonance tomography of the breast: diagnosis, differential diagnosis, problems and possible solutions. II: Diagnosis]. *Rofo*, 144 (5):572-579.
- Kaiser W, Zeitler E. 1987. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. *Radiology*, 165:120.
- Kaiser WA. 1993. [MR mammography]. *Radiologe*, 33 (5):292-299.
- Kaiser WA, Kess H. 1989. [A prototype double coil for MR breast measurement]. *Rofo*, 151 (1):103-105.
- Kaiser WA, Zeitler E. 1989. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology*, 170 (3 Pt 1):681-686.
- Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, Higuchi K, Kimura M, Koida T, Yanagita Y, Sugihara S. 2002. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol*, 179 (1):179-183.
- Krämer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. 1998. Magnetic resonance imaging and its role in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Anticancer Res*, 18 (3C):2163-2164.
- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG. 2004. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*, 351 (5):427-437.
- Kuhl C. 2007a. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*, 244 (2):356-378.

- Kuhl CK. 2007b. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology*, 244 (3):672-691.
- Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E, Schild HH. 1999. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging*, 9 (2):187-196.
- Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH. 1997. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*, 203 (1):137-144.
- Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. 2000. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology*, 215 (1):267-279.
- Kühn W, von Fournier D, Leppien G, Rummel HH, Muller A, Dick G. 1983. [Correlation of morphological criteria with the rate of growth in cancer of the breast]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 43 Suppl 1:24-29.
- Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, Farid LM, Venter D, Antoniou A, Storer-Isser A, Smyth E, Steel CM, Haites N, Scott RJ, Goldgar D, Neuhausen S, Daly PA, Ormiston W, McManus R, Scherneck S, Ponder BA, Ford D, Peto J, Stoppa-Lyonnet D, Bignon YJ, Struwing JP, Spurr NK, Bishop DT, Klijn JG, Devilee P, Cornelisse CJ, Lasset C, Lenoir G, Barkardottir RB, Egilsson V, Hamann U, Chang-Claude J, Sobol H, Weber B, Stratton MR, Easton DF. 1998. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst*, 90 (15):1138-1145.
- Lee JM, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schnall MD. 2004. MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 182 (2):473-480.
- Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB, DePeri ER, Bluemke DA, Schnall MD. 2007. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med*, 356 (13):1295-1303.
- Liberman L, Morris EA, Lee MJ, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, Abramson AF, Dashnaw SM, Ballon DJ, Dershaw DD. 2002. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol*, 179 (1):171-178.

- Mahfouz AE, Sherif H, Saad A, Taupitz M, Filimonow S, Kivelitz D, Hamm B. 2001. Gadolinium-enhanced MR angiography of the breast: is breast cancer associated with ipsilateral higher vascularity? *Eur Radiol*, 11 (6):965-969.
- Mahmoud FA, Rivera NI. 2002. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*, 4 (3):250-255.
- Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, Kaiser WA. 2005. Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR Am J Roentgenol*, 185 (4):964-970.
- Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM, Blamey RW. 1979. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br J Radiol*, 52 (615):242-243.
- McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D. 1992. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer*, 69 (6):1408-1414.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266 (5182):66-71.
- Müller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. 1997. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology*, 203 (1):145-149.
- Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. 1997. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 169 (2):417-424.
- Orel SG, Schnall MD. 2001. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*, 220 (1):13-30.
- Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH, Rosato EF. 1995. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology*, 196 (1):115-122.
- Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS. 1984. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ*, 62 (2):163-182.
- Platz EA, De Marzo AM, Erlinger TP, Rifai N, Visvanathan K, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. 2004. No association between pre-diagnostic plasma C-reactive protein concentration and subsequent prostate cancer. *Prostate*, 59 (4):393-400.

- Purcel E. 1946. Resonance adsorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev*, 69:37-43.
- Reichenbach JR, Przetak C, Klinger G, Kaiser WA. 1999. Assessment of breast tissue changes on hormonal replacement therapy using MRI: a pilot study. *J Comput Assist Tomogr*, 23 (3):407-413.
- Reiner A, Reiner G, Spona J, Schemper M, Holzner JH. 1988. Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with estrogen receptor status. A comparison of immunocytochemical and biochemical analysis. *Cancer*, 61 (6):1149-1154.
- Remmele W, Schickelanz KH. 1993. [The effect of transport conditions on biochemically and immunohistochemically determined steroid hormone receptor content in breast cancer]. *Pathologe*, 14 (1):21-24.
- Renz DM, Baltzer PA, Bottcher J, Thaher F, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA. 2008. Magnetic resonance imaging of inflammatory breast carcinoma and acute mastitis. A comparative study. *Eur Radiol*,
- Robertson JF, Pearson D, Price MR, Selby C, Pearson J, Blamey RW, Howell A. 1991. Prospective assessment of the role of five tumour markers in breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 33 (6):403-410.
- Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, Tsunoda Y, Ogawa T, Abe S, Ozaki S, Sakamoto M, Tsuruhara T, Kawano N, Suzuki T, Yamashiro N, Fukuma E. 2008. Categorization of non-mass-like breast lesions detected by MRI. *Breast Cancer*, 15 (3):241-246.
- Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Kobrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Thickman D, Stelling CB, Weatherall PT, Lehman C, Gatsonis CA. 2006. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*, 238 (1):42-53.
- Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky AS. 1988. Significance and staging of nonpalpable carcinomas of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 166 (1):6-10.
- Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadijuana J, Blohmer JU, Taupitz M, Felix R, Hamm B. 1997. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology*, 205 (1):209-213.
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. 1992. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359 (6398):843-845.

- Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. 2006. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol*, 24 (33):5216-5222.
- Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, Dalberg M, Ferno M, Killander D, Olsson H. 1990. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 322 (15):1045-1053.
- Spicer DV, Ursin G, Parisky YR, Pearce JG, Shoupe D, Pike A, Pike MC. 1994. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 86 (6):431-436.
- Stelling CB, Wang PC, Lieber A, Mattingly SS, Griffen WO, Powell DE. 1985. Prototype coil for magnetic resonance imaging of the female breast. Work in progress. *Radiology*, 154 (2):457-462.
- Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazurchuk RV, Blumenson LE. 1995. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology*, 197 (2):387-395.
- Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, Laheij RJ, Massuger L, van Die LE, Wobbes T, Barentsz JO. 2001. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93 (14):1095-1102.
- Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. 1994. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol*, 55 (3):410-422.
- Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, Bone B. 2003. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol*, 44 (4):379-386.
- Teo NB, Shoker BS, Jarvis C, Martin L, Sloane JP, Holcombe C. 2002. Vascular density and phenotype around ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Br J Cancer*, 86 (6):905-911.
- Tienhaara A, Pulkki K, Mattila K, Irjala K, Pelliniemi TT. 1994. Serum immunoreactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in patients with multiple myeloma at diagnosis. *Br J Haematol*, 86 (2):391-393.
- Tillet W, Francis T. 1930. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumonococcus. *J Exp Med*, 52:561-571.

- Tozaki M, Fukuda K. 2006. High-spatial-resolution MRI of non-masslike breast lesions: interpretation model based on BI-RADS MRI descriptors. *AJR Am J Roentgenol*, 187 (2):330-337.
- Trichopoulos D, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulou A, Boffetta P. 2006. Plasma C-reactive protein and risk of cancer: a prospective study from Greece. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15 (2):381-384.
- Tyczynski JE, Hrsg. 2002. Breast Cancer in Europe. Fact Sheet. European Network of Cancer Registries ENCR
- Viehweg P, Paprosch I, Strassinopoulou M, Heywang-Kobrunner SH. 1998. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: interpretation guidelines. *Top Magn Reson Imaging*, 9 (1):17-43.
- Viehweg P, Bernerth T, Kiechle M, Buchmann J, Heinig A, Koelbl H, Laniado M, Heywang-Kobrunner SH. 2006. MR-guided intervention in women with a family history of breast cancer. *Eur J Radiol*, 57 (1):81-89.
- Wedegärtner U, Bick U, Wortler K, Rummeny E, Bongartz G. 2001. Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. *Eur Radiol*, 11 (9):1645-1650.
- Weidner N. 1999. Tumour vascularity and proliferation: clear evidence of a close relationship. *J Pathol*, 189 (3):297-299.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. 1991. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med*, 324 (1):1-8.
- Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G. 1992. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 84 (24):1875-1887.
- Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD, Lokich JJ, Zamcheck N, Cohen AS. 1984. Acute-phase proteins or tumour markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scand J Immunol*, 19 (3):193-198.
- Whicher J. 2005. C-reaktives Protein (CRP). In: Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose. 6te Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books, 1010-1018.
- Wolfman NT, Moran R, Moran PR, Karstaedt N. 1985. Simultaneous MR imaging of both breasts using a dedicated receiver coil. *Radiology*, 155 (1):241-243.

- Wurdinger S, Kamprath S, Eschrich D, Schneider A, Kaiser WA. 2001. False-negative findings of malignant breast lesions on preoperative magnetic resonance mammography. *Breast*, 10 (2):131-139.
- Yeh ED, Slanetz PJ, Edmister WB, Talele A, Monticciolo D, Kopans DB. 2003. Invasive lobular carcinoma: spectrum of enhancement and morphology on magnetic resonance imaging. *Breast J*, 9 (1):13-18.
- Zhang SM, Buring JE, Lee IM, Cook NR, Ridker PM. 2005. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. *Ann Intern Med*, 142 (6):425-432.
- Zhang SM, Lin J, Cook NR, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. 2007. C-reactive protein and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 99 (11):890-894.
- Zylstra S. 1999. Office management of benign breast disease. *Clin Obstet Gynecol*, 42 (2):234-248.

9. Anhang

9.1 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser für die Überlassung des Themas, für seine freundliche Unterstützung und Betreuung, sein stetiges Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie für seinen hilfreichen Rat bei der Durchführung.

Besonders möchte ich mich bedanken bei Frau Dr. med. A. Herzog für ihren fachlichen Rat und Unterstützung sowohl bei der Sammlung und Auswertung der Daten, als auch bei der Erstellung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. P. Baltzer, der ebenfalls großen Anteil an der Datenerfassung hatte und mich auch danach noch mit fachlichem Rat unterstützte.

Ferner danke ich den Mitarbeitern des Instituts für klinische Chemie der FSU Jena.

Von Herzen möchte ich meiner Familie, vor allem meinen Eltern, meinem Freund und Freunden danken, welche mich immer wieder moralisch unterstützten.

9.2 Lebenslauf

Baumann, Madlen

Geburtsdatum	30.07.1984
Geburtsort	Zwickau
1991 – 1992	Grundschule der ‚Westbergschule‘ Crimmitschau
1992 – 1995	Grundschule ‚Lindenschule‘ Crimmitschau
1995 – 1998	Julius-Motteler-Gymnasium Crimmitschau
1998 – 2003	Clara-Wieck-Gymnasium Zwickau
03.07.2003	Abitur
10/2003 – 08/2005	Vorklinisches Studium an der FSU Jena
09/2005	Ärztliche Vorprüfung
10/2005 – 07/2008	Klinisches Studium an der FSU Jena
08/2008	Beginn des praktischen Jahres

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser und Frau Dr. med. A. Herzog,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Unterschrift des Verfassers

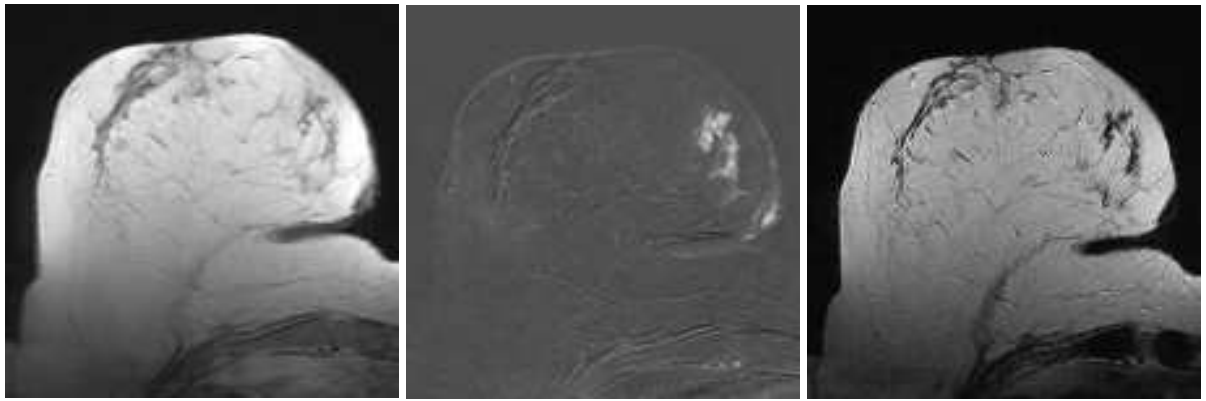
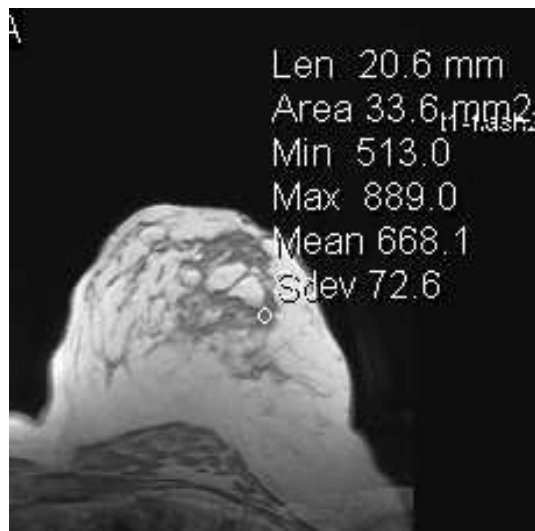
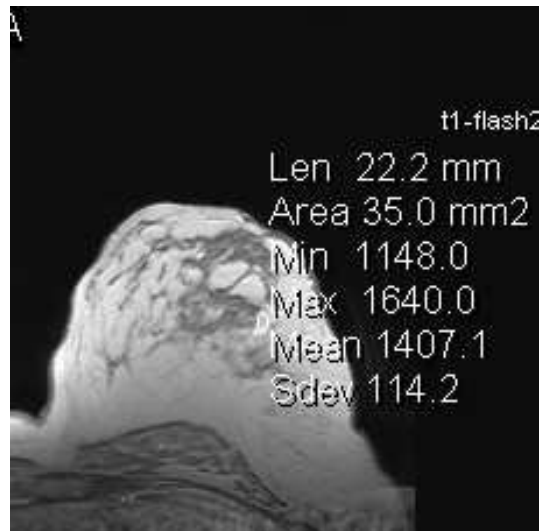


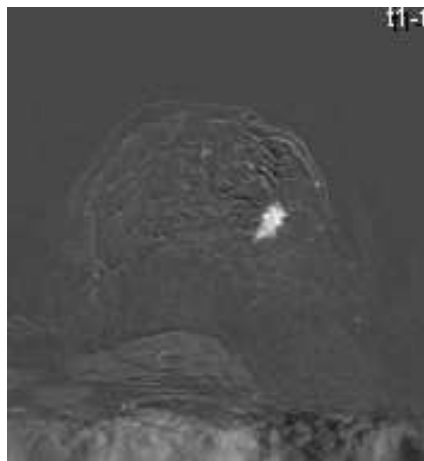
Abb. 5.4: Beispiel eines irregulär konfigurierten Herdes der rechten Mamma im nativen T1-Bild, Subtraktionsaufnahme zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe und im T2-gewichteten Bild (von links nach rechts)



a)

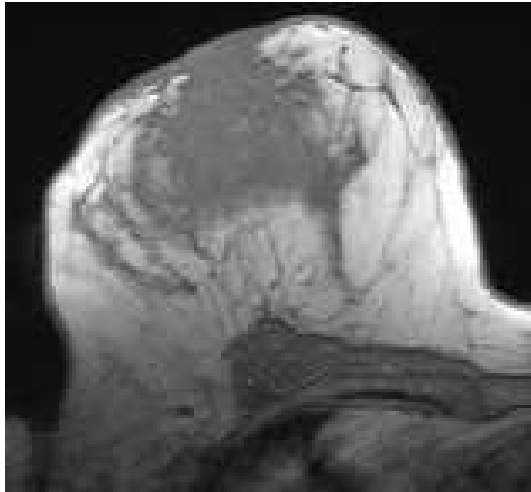


b)

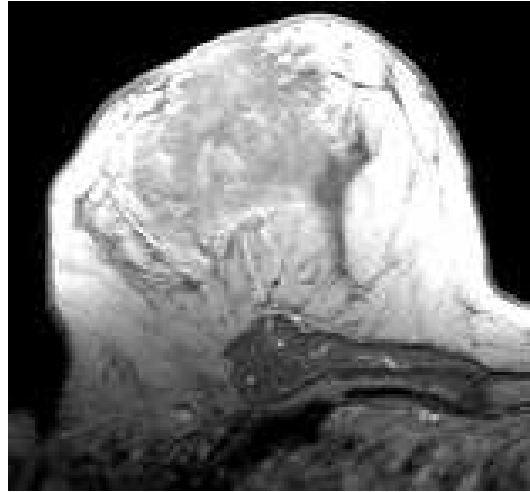


c)

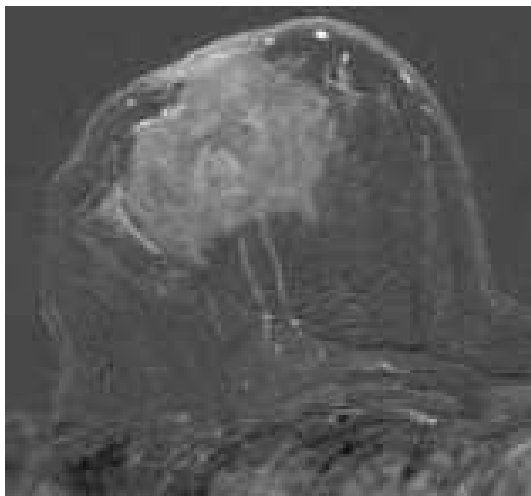
Abb. 5.5: Beispiel für ein Wash-In eines kleinen Herdes der linken Mamma; a) ROI mit einer Signalintensität von 668 im nativen T1-Bild; b) eine Minute nach Kontrastmittelgabe zeigt die ROI mit 1407 eine Intensitätszunahme von über 100%; c) dazugehörige Subtraktion



a)



b)

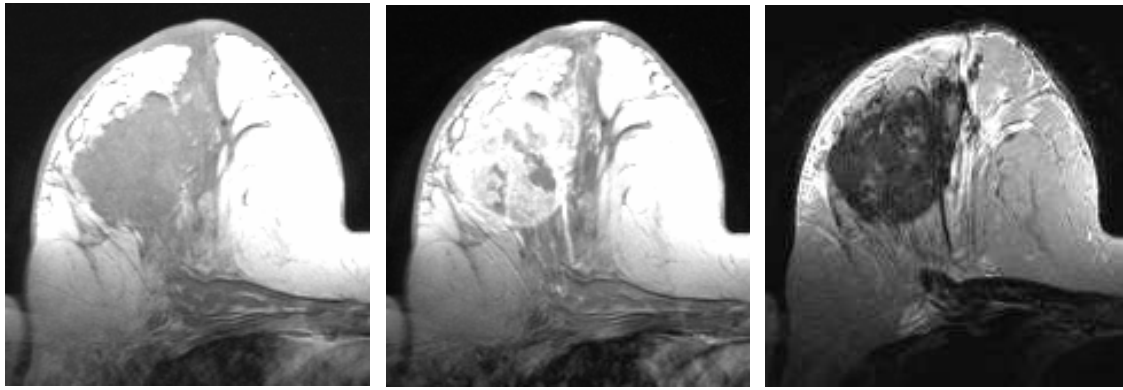


c)



d)

Abb. 5.6: Patientin mit großzelligem B-Zell-Lymphom; a) isointenser irregulär konfigurierter und berandeter Herd in T1 nativ; b) eine Minute nach KM-Gabe mit einem Wash-In (Signalanstieg $>100\%$); c) dazugehörige Subtraktion, auffällig hier das zuführende Gefäß; d) Ödem im T2-gewichteten Bild

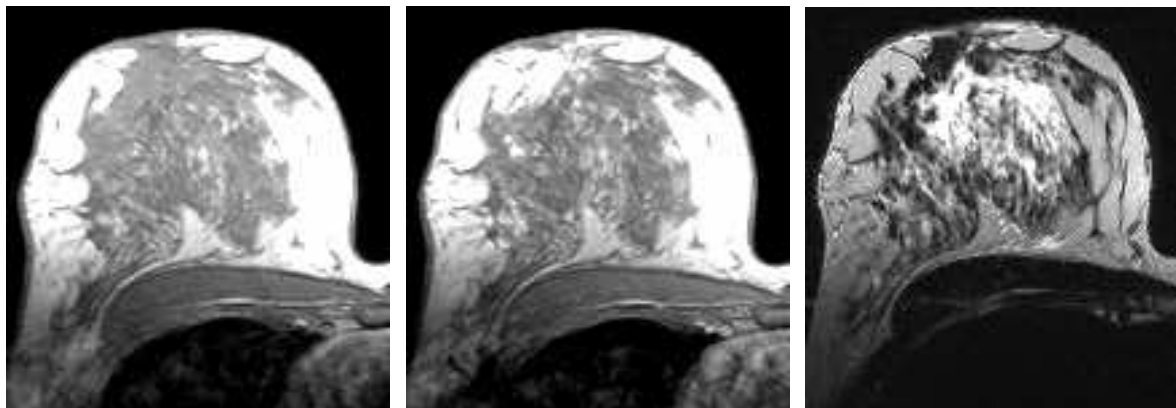


a)

b)

c)

Abb. 5.7: Rechte Mamma der 2. Patientin mit klinischen Verdacht auf Mastitis und histologisch inflammatorischen, invasiv-duktales Karzinom mit Nekrosen und lymphoplasmazellulären Infiltraten; a) isointenser, rund konfigurierter aber irregulär berandeter Herd in der nativen T1-gewichteten Aufnahme; b) Wash-In eine Minute nach Kontrastmittelgabe; c) Herd mit Ödem in der T2-gewichteten Aufnahme



a)

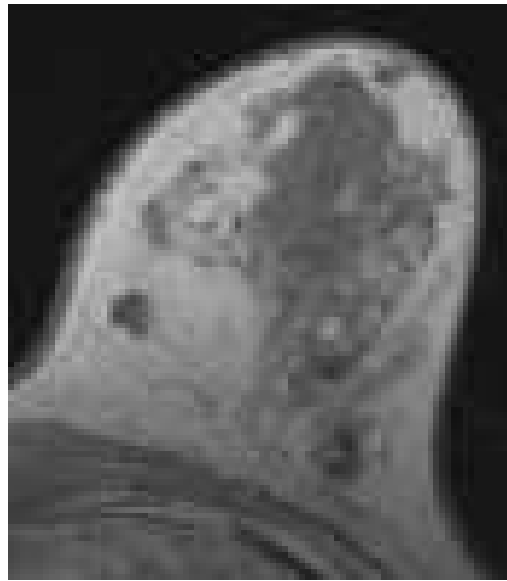
b)

c)

Abb. 5.8: Rechte Mamma der 3. Patientin mit klinischen Verdacht auf Mastitis und histologisch inflammatorischen, invasiv-duktales Karzinom; a) isointenser, oval konfigurierter aber irregulär berandeter Herd in der nativen T1-gewichteten Aufnahme; b) Wash-In eine Minute nach Kontrastmittelgabe; c) hypointenser Herd mit Ödem in der T2-gewichteten Aufnahme



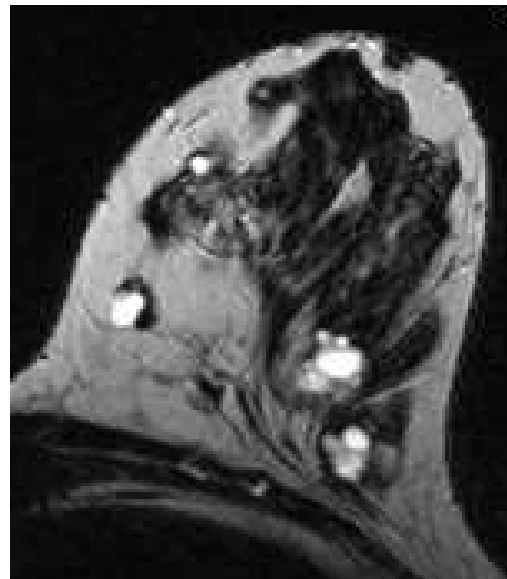
a)



b)



c)



d)

Abb. 5.9: ausgewählte Bilder des MRT-Befundes der linken Mamma der Patientin mit HIV und Fibroadenom. a) irregulär konfiguriert und berandeter isointenser Herd im nativen T1-Bild; b) zeigt die heterogene Kontrastmittelanreicherung mit mäßigem Signalanstieg eine Minute nach Kontrastmittelgabe; c) dazugehörige Subtraktion; d) isointenser Herd im T2-gewichteten Bild